

1959

N° 12

MACROGLOBULINEMIE DE WALDENSTRÖM

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 16 Avril 1959

pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

par

François STREIFF

Ancien Interne des Hôpitaux

Chef de Clinique Médicale

Assistant au Laboratoire de Bactériologie - Parasitologie

Lauréat de la Faculté de Médecine

né le 6 Janvier 1929 à Nancy (M.-&-M.)

Examineurs de la Thèse :

MM. MICHON, Professeur, Président

HELLUY, Professeur

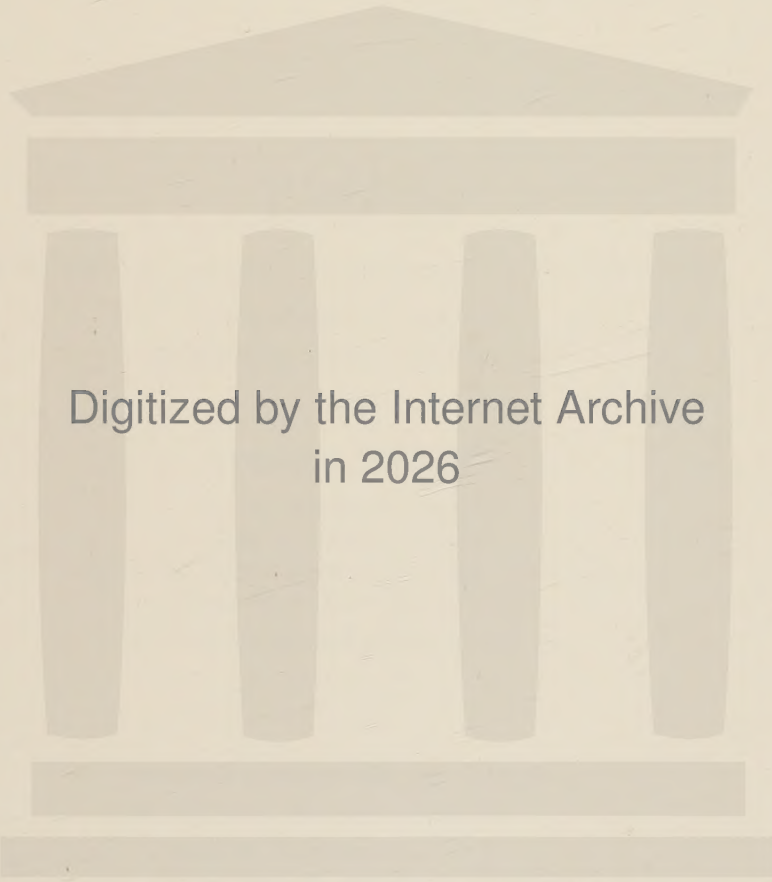
de LAVERGNE, Agrégé

MATHIEU, Chargé de Cours

} *Juges*

1959

SOCIÉTÉ D'IMPRESSIONS TYPOGRAPHIQUES
NANCY



Digitized by the Internet Archive
in 2026

1959

N° 12

MACROGLOBULINEMIE DE WALDENSTRÖM

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 16 Avril 1959

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

par

François STREIFF

Ancien Interne des Hôpitaux

Chef de Clinique Médicale

Assistant au Laboratoire de Bactériologie - Parasitologie

Lauréat de la Faculté de Médecine

né le 6 Janvier 1929 à Nancy (M.-&-M.)

Examineurs de la Thèse :

MM. MICHON, Professeur, *Président*

HELLUY, Professeur

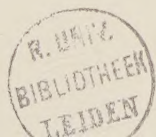
de LAVERGNE, Agrégé

MATHIEU, Chargé de Cours

} *Juges*

1959

SOCIÉTÉ D'IMPRESSIONS TYPOGRAPHIQUES
NANCY



Doyen : M. P. SIMONIN
 Assesseur : M. C. FRANCK
 Secrétaire : M. P. RADUREAU

Doyens Honoraires :
 MM. LUCIEN, MERKLEN et Jacques PARISOT

Professeurs Honoraires :
 MM. BOUIN, ANCEL, JACQUES, JEANDELIZE, FRUHHINSHOLZ, SANTENOISE, CHAILLEY-BERT,
 HAMANT, BINET, ABEL, CAUSSADE, MUTEL.

Professeurs :

Anatomie	M. BEAU
Anatomie pathologique	M. FLORENTIN
Bactériologie et parasitologie	M. HELLUY
Chimie biologique	M. WOLFF
Clinique Chirurgicale A	M. CHALNOT
Clinique Chirurgicale B	M. BODART
Clinique Gynécologique	M. BERTRAND
Clinique Médicale A	M. MICHON P.
Clinique Médicale B	M. KISSEL
Clinique Médicale Infantile	M. NEIMANN
Clinique Obstétricale	M. VERMELIN
Clinique Ophtalmologique	M. THOMAS
Clinique Oto-rhino-laryngologique	M. GRIMAUD
Clinique de la Tuberculose	M. SIMONIN
Clinique des Voies urinaires	M. GUILLEMIN
Electro-radiologie clinique	M. ROUSSEL
Histologie	M. LEGAIT
Hydrologie Thérapeutique et Climatologie	M. MERKLEN
Hygiène et Médecine sociale	M. MELNOTTE
Médecine légale	M. HEULLY
Médecine du Travail et Réadaptation profession- nelle et sociale	M. PIERQUIN
Pathologie médicale	M. HERBEUVAL
Physiologie	M. FRANCK
Physique	M. BURG
Stomatologie	M. HOUPERT
Thérapeutique	M. LOUYOT

Professeur à titre personnel :
 Physiologie M. GRANDPIERRE

Professeurs sans chaire :
 Obstétrique M. HARTEMANN J.
 Histologie M. DOLLANDER

Maîtres de Conférences Agrégés :

Anatomie	M. CAYOTTE
Anatomie pathologique	M. RAUBER
Bactériologie	M. DE LAVERGNE
Chimie	M. PAYSANT
Hygiène	M. SENAULT
Pathologie expérimentale	M. DEBRY
Pharmacologie	M. SADOUL
Physiologie	M. LAMARCHE
Physique	M. ARNOULD P.
	M. MARTIN (Délégué)

Agrégés :

Chirurgie	M. LOCHARD
Chirurgie	M. BENICHOUX
Chirurgie	M. SOMMELET
Chirurgie	M. MICHON J.
Chirurgie	M. GROSIDIER (Délégué)
Dermatologie	M. BEUREY
Médecine	M. FAIVRE
Médecine	M. HARTEMANN P.
Médecine	M. DUREUX
Médecine	M. LARCAN
Médecine infantile	M. PIERSON M.
Neurologie	M. ARNOULD G.
Neuro-Chirurgie	M. LEPOIRE
Obstétrique	M. RIBON
Ophtalmologie	M. ALGAN
Oto-rhino-laryngologie	M. GOSSEREZ
Pneumo-Phthisiologie	M. LAMY

Chargés de Cours :

Anatomie Médico-Chirurgicale	M. CAYOTTE, Maître de Conférence agrégé.
Cardiologie	M. MATHIEU
Chirurgie et Orthopédie infantiles	M. BEAU, Professeur
Gériatrie	M. HERBEUVAL, Professeur
Hématologie et Transfusion sanguine	M. REMIGY
Maladies infectieuses	M. GERBAUT
Maladies mentales	M. HACQUARD
Ophtalmologie	M. CORDIER, Agrégé libre
Pathologie obstétricale	M. HARTEMANN, Professeur sans chaire.
Physiologie obstétricale	M. RICHON, Agrégé libre
Psychiatrie infantile	M. MEIGNANT
Sémiologie et Propédeutique chirurgicale	M. ANDRÉ, Agrégé libre

Agrégés Libres :

Chirurgie	M. PIETRA
Chirurgie	M. ARNULF
Chirurgie	M. ANDRÉ
Obstétrique	M. RICHON
	M. CORDIER

Enseignements Complémentaires

Certificats d'Etudes Spéciales, Diplômes et Attestations d'Etudes

Anesthésiologie	M. CHALNOT, Professeur
	M. BODART, Professeur
Bactériologie médicale et technique	M. HELLUY, Professeur
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	M. MERKLEN, Professeur
Cardiologie	M. MATHIEU, Chargé de Cours
Chirurgie générale	M. CHALNOT, Professeur
	M. BODART, Professeur
Chirurgie et Orthopédie infantiles	M. BEAU, Professeur
Dermato-Vénérologie	M. BEUREY, Agrégé
Endocrinologie clinique	M. HARTEMANN, Prof. Agrégé
Génétique	M. NEIMANN, Professeur
Gynécologie	M. BERTRAND, Professeur
	M. DELACOTE, Chargé de Cours
Hématologie	M. MICHON, Professeur
	M. REMIGY, Chargé de Cours
Hydrologie et Climatologie	M. MERKLEN, Professeur

Hygiène, Action sanitaire et sociale	M. MELNOTTE, Professeur
	M. SENAULT, Agrégé
	M. DEBRY, Agrégé
Electro-Radiologie	M. ROUSSEL, Professeur
Médecine Aéronautique	M. MERKLEN, Professeur
	M. FRANCK, Professeur
	M. GRANDPIERRE, Professeur
Médecine générale	M. KISSEL, Professeur
	M. MICHON, Professeur
Médecine légale	M. HEULLY, Professeur
Médecine du Travail	M. PIERQUIN, Professeur
Neuro-Psychiatrie	M. KISSEL, Professeur
	M. ARNOULD G., Agrégé
	M. MEIGNANT, Chargé de Cours.
	M. HACQUARD, Chargé de Cours
Obstétrique	M. VERMELIN, Professeur
	M. HARTEMANN G., Professeur sans chaire.
	M. RIBON, Agrégé
Ophtalmologie	M. THOMAS, Professeur
	M. CORDIER, Agrégé libre
Oto-rhino-laryngologie	M. GRIMAUD, Professeur
Pédiatrie et Puériculture	M. NEIMANN, Professeur
	M. PIERSON M., Agrégé
Pneumo-Phthisiologie	M. SIMONIN, Professeur
	M. LAMY, Agrégé
	M. BRIQUEL, Chargé de Cours
Rhumatologie	M. LOUYOT, Professeur
Sérologie	M. HELLUY, Professeur
Stomatologie	M. GOSSEREZ, Agrégé
Urologie	M. GUILLEMIN, Professeur

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend ni les approuver, ni les imputer.

A notre Maître et Président de Thèse

M. le Professeur P. MICHON

Professeur de Clinique Médicale
Directeur du Centre de Transfusion
Chevalier de la Légion d'Honneur

Il nous a inspiré le sujet de cette thèse et nous a guidé à tout moment dans sa réalisation.

Il nous a initié à l'hématologie et sous sa haute direction, nous avons pris goût à cette science.

Il nous a fait le grand honneur de nous choisir pour collaborateur et nous avons apprécié, comme interne, puis comme chef de clinique, son enseignement et sa bienveillance à notre égard.

Nous le prions de bien vouloir trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre attachement.

A nos Juges :

M. le Professeur J. R. HELLUY

Professeur de Bactériologie et Parasitologie
Chevalier de la Légion d'Honneur

Depuis cinq années, nous avons l'honneur de travailler à ses côtés, au Laboratoire de Parasitologie, et de bénéficier de son enseignement précis. Nous avons apprécié sa grande bonté à notre égard.

Qu'il veuille bien accepter notre respectueuse reconnaissance pour tout ce qu'il nous a appris. Nous l'assurons de notre sincère attachement.

M. le Professeur E. DE LAVERGNE

Maître de Conférence agrégé de Bactériologie
Directeur du Laboratoire Central des Cliniques

Nous avons apprécié l'étendue de ses connaissances et bénéficié de ses conseils.

Nous le remercions de nous avoir aidé dans ce travail, ainsi que de l'amitié dont il nous honore.

M. le Docteur L. MATHIEU

Médecin des Hôpitaux
Chargé de Cours de Clinique Cardiologique
Officier de la Légion d'Honneur

Il fut notre maître pendant un an et demi et nous a initié à la Cardiologie. Nous avons apprécié la rigueur de son enseignement, son souci constant du détail et son inlassable dévouement.

Il a su nous manifester sa grande bonté et son aide dans des circonstances douloureuses.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre reconnaissance.

A nos Maîtres dans l'Externat :

--- M. le Professeur BODART,

— M. le Professeur MELNOTTE,

— M. le Professeur P. L. DROUET (in memoriam),

--- M. le Professeur KISSEL

Nous le remercions vivement de nous avoir
permis d'utiliser deux observations de la Clinique
Médicale B.

A nos Maîtres dans l'Internat :

— M. le Professeur DE VEZEAUX DE LAVERGNE
(in memoriam)

Ce grand maître a marqué le début de notre formation d'une empreinte profonde.

— M. le Professeur P. LOUYOT

Nous lui devons une grande part de notre formation clinique. Nous le remercions de la bienveillance qu'il a toujours manifestée à notre égard. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre gratitude.

— M. le Professeur F. HEULLY
Professeur de Médecine légale
Médecin des Hôpitaux

Nous avons apprécié son enseignement ; nous le remercions de la sympathie qu'il nous a toujours manifestée.

A M. le Professeur G. RAUBER
Maître de Conférences agrégé d'Anatomie Pathologique
Médecin assistant des Hôpitaux

Nous le remercions de l'aide si compétente qu'il nous a apportée dans l'élaboration de cette thèse et de l'amitié dont il nous honore.

A M. le Professeur CORDIER
Professeur sans chaire
Ophtalmologiste des Hôpitaux

Qui a bien voulu s'intéresser à notre travail et nous a apporté sa grande compétence ophtalmologique, ce dont nous le remercions vivement.

A TOUS MES AMIS

— de la Clinique Médicale A

et tout particulièrement

à notre ami Alain LARCAN,
Professeur agrégé, Médecin assistant, dont l'éru-
dition légendaire et le dynamisme explosif
stimulent constamment notre équipe qu'une amitié
solide réunit.

à M. le Docteur R. DORNIER,
Médecin assistant des Hôpitaux.

— du Laboratoire de Bactériologie - Parasitologie

Cinq années de laboratoire sous la direction
de notre maître nous ont uni par des liens
amicaux indéfectibles.

— de la Clinique Cardiologique

En souvenir des deux années passées dans ce
service auprès de notre maître, séjour qui a
marqué fortement notre formation.

A mes amis M. le Docteur C. PERNOT,
Médecin Assistant.

M. le Docteur J. METZ,
Chef de Clinique.

— du Laboratoire Central des Cliniques

Dont les compétences multiples ont été mises
maintes fois à contribution dans l'élaboration de
ce travail.

A mon ami, le Docteur RACADOT, pour qui
l'électrophorèse n'a plus de secrets.

A mes amis A. PETERS et J. de WYN.

— du Centre de Transfusion

Que nous remercions pour l'aide amicale qu'ils
nous ont apportée.

A notre ami M. le Docteur REMIGY.

A tous ceux qui nous ont accordé leur aide compétente dans
la réalisation de cette thèse.

A nos Amis.

A M. le Docteur BURTIN

de l'Institut Pasteur

Qui a bien voulu s'intéresser à ce travail.
Nous le remercions de l'amabilité avec laquelle
il a toujours accueilli nos prélèvements biologiques,
ainsi que des résultats si remarquables obtenus grâce à sa très grande compétence.

A M. le Docteur WIEDEMANN

des Laboratoires Sandoz, Bâle

Qui a bien voulu effectuer, pour nos observations,
les ultracentrifugations de sérum.

Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance.

A la mémoire de mon Père

Sa vie sera pour moi un exemple.
Enlevé à notre affection par une maladie
douloureuse et désespérante, nous lui dédions
cette thèse en témoignage de notre piété filiale.

A ma Mère

Pour l'amour dont elle m'a toujours comblé.

A mes Beaux-Parents

En témoignage de mon affection profonde.

A mon Frère, M. le Chanoine Jean STREIFF,

Directeur des OEuvres diocésaines

Qui fut toujours pour moi un frère, un ami
et un prêtre, présent à toutes les heures de ma
vie.

A mes Frères et Sœurs

En gage de notre fraternel amour.

A tous les miens.

A mon Oncle, M. Emile MONPEURT

Ingénieur des Mines

Dont la grande connaissance de la langue ger-
manique, acquise dans les mines de FRANKENHOLZ,
me fut des plus précieuses.

A ma Femme

En gage de mon amour et pour que se poursuive, pendant de nombreuses années, notre bonheur.

A nos Enfants

Geneviève

Jean-Luc

Hubert

SERMENT

*Sur ma conscience en présence de mes Maîtres
et de mes Condisciples, je jure d'exercer la médecine
suivant les lois de la morale et de l'honneur,
et de pratiquer scrupuleusement tous mes devoirs
envers les malades, mes Confrères et la Société.*

INTRODUCTION

L'étude approfondie d'une maladie rare, pour intéressante qu'elle puisse être, semble de prime abord se limiter à un horizon restreint. Il arrive pourtant que la maladie exceptionnelle constitue un « état privilégié » et forme le maillon inattendu permettant de rapprocher entre elles des affections plus communes et fort dissemblables. Sur le plan de la nosologie générale, les états frontières sont des plus précieux et conduisent à des deductions profitables.

C'est ainsi que la maladie de WALDENSTRÖM, affection peu fréquente, soulève d'importants problèmes de pathologie générale et même, parfois, les éclaire d'un jour nouveau. C'est la connaissance de cette dysglobulinémie majeure qui nous permettra de tracer de nouveaux cadres symptomatiques, tels ceux des neuropathies, des néphropathies, des pneumopathies, ou du fond d'œil dysglobulinémiques. Ces regroupements, basés sur un même substrat physiopathologique, sont riches en aperçus dogmatiques et pratiques.

De plus, l'étude critique de la situation nosologique de cette maladie nous entraîne à des rapprochements avec les plus grands processus physiopathologiques : l'inflammation d'une part, la néoplasie d'autre part, de telle sorte que l'étude d'une maladie, située à de tels confins, peut contribuer à y jeter quelques lueurs.

Il peut paraître audacieux pour le clinicien d'entreprendre l'étude d'une affection qui exige à un tel point la participation du laboratoire : le chimiste, le physicien, l'anatomopathologiste, le cytologiste sembleraient plus aptes à discuter de questions hautement spécialisées. Pourtant, si la contribution de ces éminents spécialistes est absolument irremplaçable, c'est au clinicien qu'il appartient de faire la synthèse des matériaux, après en avoir pesé la valeur. La maladie ne se compose pas d'un accolement de problèmes techniques isolés ; le malade est « un ». Le spécialiste reste à la merci d'interprétations hasardeuses parce que basées sur un seul élément et n'embrassant pas le contexte.

En fait, la maladie de WALDENSTRÖM exige des compétences très variées et la mise en jeu de techniques encore peu répandues. Chacun de ses éléments constitutifs, s'il est interprété isolément, pourrait servir de base à une théorie différente quant à sa place nosologique. Aussi, nous efforcerons-nous de synthétiser l'apport des diverses techniques et de tenir compte, aussi objectivement que possible, de l'ensemble des faits.

Après un chapitre *d'historique*, nous présenterons sous forme de revue générale, dans une *première partie*, les faits *cliniques biologiques et anatomiques* qui se dégagent des quelques cent quatre-vingts observations publiées et des revues générales déjà parues (BOUSSER et BOIVIN, KAPPELER, KREBS et RIVA, DI GUGLIELMO, WASSERMANN, GELIN et coll.). Sous forme schématique et succincte seront envisagées les notions étiologiques générales, les circonstances dans lesquelles le diagnostic est posé, le tableau clinique habituel, les principales formes cliniques, le pronostic et le traitement.

Dans une *deuxième partie*, sous forme *d'étude analytique et comparative* par rapport aux autres dysglobulinémies, seront étudiés les principaux éléments cliniques, anatomiques et biologiques. Nous envisagerons successivement : données hématologiques et cytologiques - syndrome humoral - diathèse hémorragique - néphropathies - neuropathies dysglobulinémiques - fundus dysproteinemicus - manifestations pleuro-pulmonaires - cutanées - osseuses - cardiaques.

La *troisième partie* abordera le *problème nosologique*.

En fin de ce travail seront données les *observations* que nous avons étudiées personnellement à des titres divers.

Nous remercions vivement tous ceux de nos Collègues et Confrères qui ont bien voulu nous confier des examens de leurs malades, nous permettre d'utiliser leurs documents, et participer à divers titres à l'établissement de bilans complexes, s'étageant souvent sur de nombreuses années d'observation.

ETUDE HISTORIQUE

C'est aux immenses progrès réalisés dans le domaine de la biochimie que l'on doit la connaissance de la maladie de WALDENSTRÖM. En l'absence d'examens hautement spécialisés, le diagnostic d'une telle affection est impossible et c'est sous les rubriques de « myélome atypique », de « cryptoleucose lymphoïde » ou « d'anémie splénomégaly hémorragipare » que se trouvaient rangés les cas de cette maladie dont la personnalité s'affirme désormais. Elle est, peut-on dire, une création du laboratoire, qui a permis de broser un profil nouveau parmi ce que certains appellent les « protidoplasmapathies ».

Il conviendrait donc d'inaugurer ce travail en rendant hommage à tous les pionniers de la biochimie des protides, à commencer par ceux qui individualisèrent le myélome multiple : ce faisant, nous ne nous écarterions certes pas de notre sujet, puisque WALDENSTRÖM lui-même, dans ses premières publications, sépare la maladie, qui portera son nom, de la myélomatose, en tant que forme de début atypique. Nous pouvons admirer sans réserves des savants, tels que BENGE JONES, MAC INTYRE, RUSTITSKY et KAHLER qui réussirent, au siècle dernier, avec des procédés bien rudimentaires comparés à ceux que nous possédons aujourd'hui, à isoler une maladie pour laquelle nous exigeons maintenant un luxe de technique cytologique, radiologique, biochimique, immunologique. ELLINGER, en 1899, attire l'attention sur l'hyperprotidémie ; MAGNUS LÉVY, en 1900, précise les propriétés de l'albumosurie observée par BENGE JONES. Vers 1930, MAGNUS LÉVY tente d'analyser qualitativement les perturbations plasmatiques.

C'est alors que des techniques nouvelles font progresser les connaissances acquises : méthodes de relargage par des solutions de sels neutres à concentration variable mises au point par HOWE ; et surtout, en 1937, réalisation par TISELIUS d'un appareil permettant une application pratique des principes de l'électrophorèse. On ne parle plus alors seulement d'une hyperprotidémie globale, mais d'une hyperglobulinémie anormale, homogène, variable selon les cas.

La « paraprotéinémie », telle que la définit APITZ, en 1940, est caractérisée sur le tracé électrophorétique par un pic pointu, à base étroite, homogène, correspondant à une fraction protidique absente chez le sujet normal. Les paraprotéinémies sont opposées aux hyperglobulinémies simples, réalisées par un excès de globulines normalement présentes chez l'individu sain.

Mais la seule définition d'une paraprotéinémie par le profil électrophorétique, selon APITZ, ne peut bientôt plus suffire. Sa conception purement descriptive doit, sous peine d'erreurs, être complétée par l'ultracentrifugation appliquée en 1935, par MAC FARLANE, puis, en 1938, par PEDERSEN, et permettant d'évaluer en unités SVEDBERG (S.), la constante de sédimentation et de mesurer le poids moléculaire des globulines normales et des paraprotéines (140 000 à 160 000 pour la maladie de KAHLER, selon RUNDLES).

C'est ici que se situe la découverte à laquelle est attaché, à juste titre, le nom de celui qui, le premier, reconnut l'originalité biochimique de la macroglobuline : en 1944, WALDENSTRÖM observe deux cas pour lesquels il se demande s'il se trouve en présence d'une « myélomatose incipiens ou d'une hyperglobulinémie essentielle avec fibrinogénopénie ». S'agit-il alors d'un nouveau syndrome ? Tels sont les termes mêmes de l'article qu'il fit alors paraître dans les « Acta Medica Scandinavica » et qui constitue l'acte de naissance de la « macroglobulinémie de WALDENSTRÖM ».

Les deux cas cliniques exposés surprennent l'auteur qui parle de « myélome sans myélome », cherchant à expliquer le pourquoi du caractère si spécial de l'hyperglobulinémie dont les constantes de sédimentation sont énormes (20 S. - 20,6 S. respectivement). Surprenant aussi se révèle le caractère du type cellulaire constaté : cellule lymphoïde ou lymphoréticulaire de Rohr.

A cette époque, il était admis, de façon quasi unanime, que les anticorps et les globulines d'une manière générale étaient secrétés par les lymphocytes, selon DOUGHERTY et WHITE. Le plasmocyte était considéré comme résorbant la globuline anormale (DUBOIS-FERRIÈRE). La maladie de KAHLER apparaissait comme une thésaurismose, le plasmocyte étant comparable à la cellule de GAUCHER ; et logiquement WALDENSTRÖM, en 1944, interpréta son nouveau syndrome comme une forme de prémyélome, avant le stade de résorption. Aujourd'hui que la fonction sécrétrice des plasmocytes est prouvée, et confirmée récemment encore par les expériences de JANEWAY, la première hypothèse de WALDENSTRÖM n'a plus de défenseur.

Quatre ans après cette première esquisse, cernant une vérité, tout en la situant encore imparfaitement, WALDENSTRÖM, dans une courte publication, donne une magistrale description des deux syndromes nouveaux qui ont gardé son nom : le purpura hyperglobulinémique et la macroglobulinémie.

Le purpura hyperglobulinémique, qui peut aussi être dénommé deuxième maladie de WALDENSTRÖM, afin d'éviter toute confusion, concerne des malades atteints de purpura, le plus souvent pétéchial, des membres inférieurs et chez lesquels on remarque, symptôme humoral essentiel, une hyperglobulinémie constituée de gammaglobulines normales. Ce tableau constitue un syndrome qui peut être soit secondaire, par exemple à une maladie de BESNIER BOECK SCHAUMANN, entre autres dans un des cas princeps, soit essentiel, traduisant peut-être un état d'allergo-hyperergie.

Cette distinction bien établie, WALDENSTRÖM rapporte, en 1948, six nouveaux cas de sa première maladie. Une description clinique très précise en est donnée : âge avancé, début par asthénie, épistaxis, légère intumescence des ganglions lymphatiques faite d'une simple hyperplasie ; formule blanche avec lymphocytose prédominante sans leucocytose appréciable à la numération ; moëlle plus ou moins infiltrée de petits éléments mononucléés ; le tableau biologique est très particulier : vitesse de sédimentation très accélérée, viscosité sanguine augmentée, présence dans le sérum en quantité importante d'une protéine de constante de sédimentation de 19-20 S., la « macroglobuline » de PEDERSEN et WALDENSTRÖM.

Discutant la nosologie de ce nouveau profil clinique, WALDENSTRÖM souligne les différences le séparant du myélome, élimine la possibilité d'une forme de leucose lymphoïde aleucémique et confirme l'entité morbide « macroglobulinémie ».

C'est donc depuis quinze ans qu'est connue cette nouvelle maladie. Est-ce à dire qu'auparavant elle fut totalement passée inaperçue ? Certainement pas. Des observations plus anciennes en évoquent le tableau, et WALDENSTRÖM lui-même en relève quelques cas : ceux de BING et NEEL, en 1936 ; de BING, FOG, NEEL, en 1937, associant des signes d'atteinte du système nerveux périphérique avec perturbation des globulines et lésions infiltratives ; le cas de GORMSEN (1942), dont le tableau clinique est semblable à celui de WALDENSTRÖM ; ceux de ROHR (1938) à l'occasion desquels il décrit sa cellule réticulaire ; de VON MARSOVZKY, en 1940 ; de MALMROS, en 1940. Mais, faute d'ultracentrifugation, toutes ces observations ne peuvent être retenues et ne sauraient enlever à WALDENSTRÖM la paternité de la nouvelle affection.

Le travail princeps de celui-ci ne fut pas immédiatement suivi d'importantes répercussions mondiales, ceci étant dû certainement à la difficulté technique de l'ultracentrifugation qui doit atteindre quelques 50 000 tours par minute. Les auteurs suisses et allemands, les premiers, rapportent leurs cas. HARTMANN et TISCHENDORF (1950), HARTMANN (1951), WUHRMANN (1950-1956), RIVA (1949-1951), ROHR (1952), JAHNKE et SCHOLTAN (1953) publient leurs diagrammes d'ultracentrifugation. HABICH et HÄSSIG (1953) entreprennent l'analyse antigénique des macroglobulines.

En 1954, KANZOV fait une revue de la question et laisse entrevoir une première faille dans le nouveau syndrome : n'existe-t-il pas de macroglobulinémies en dehors de la maladie de WALDENSTRÖM ? Cet auteur relate, en particulier, plusieurs cas de tumeurs malignes avec apparition de macroglobulinémie.

Sur le plan immunochimique d'autre part, HABICH et HÄSSIG constatent qu'un sérum antimacroglobuline type réagit avec le sérum de presque tous leurs cas, sauf un ou deux. La question de la spécificité antigénique est alors mise en doute, et les travaux biologiques modernes de HARTMANN, BOIVIN et FAUVERT, de GRABAR et de BURTIN viendront appuyer cette thèse, tout en restant divergents sur l'interprétation des faits.

Parmi les travaux les plus importants, outre ceux des auteurs allemands et suisses, il faut mentionner l'apport hollandais de MANDEMA et de WESTENDORF-BOERMA (1954-1955), des travaux italiens de DI GUGLIELMO, ANTONINI, RUGGERI, SALVINI (1954-1957).

La contribution française à la connaissance de la maladie de WALDENSTRÖM apparaît plus tardivement : J. BERNARD, en 1952, en fait mention dans une étude sur un ensemble de cas de « dysglobulinémies malignes hémorragipares ». Presque simultanément, en 1955, un important travail d'OLMER et MONGIN, à propos de trois observations, et la publication par LAYANI, ASCHKENAZY et BENGUI d'une observation privilégiée de par l'existence de lésions osseuses, d'une grande portée dogmatique, vont être suivis d'une série de nombreux travaux : c'est l'important apport de l'Ecole lyonnaise, avec CROIZAT, CREYSSEL, MOREL et coll. : en plusieurs publications, de 1955 à 1957, ces auteurs décrivent plusieurs cas qui seront réunis dans la thèse de H. FIERE (Juillet 1957) ; c'est, en mars 1957, l'étude d'ensemble de BOUSSER et BOIVIN, à propos de deux cas nouveaux ; c'est l'observation de L. MATHIEU, C. PERNOT, J. METZ, F. STREIFF et RACADOT (Mai 1957) ; c'est l'étude de trois cas de P. MICHON, A. LARCAN, F. STREIFF et RACADOT (Février 1958) ; c'est l'observation clinique et biochimique

que de E. DOUMER et BISERTE (Janvier 1958) ; en Mars 1958, SANDOR et VARGUES attirent l'attention sur les macroglobulinémies observées en milieu africain.

En juillet 1958, GARCIN, MALLARME et coll. font connaître un cas de macroglobulinémie avec manifestations neurologiques connues à l'étranger sous le nom de syndrome de BING, NEEL et HARBOE. Tout récemment enfin, WASSERMANN, GELIN et coll. apportent une revue générale très documentée de cette question.

Tel est l'apport clinique des auteurs français, il ne dépasse pas au total une vingtaine d'observations ; mais, sans nul doute, des cas de plus en plus nombreux seront découverts maintenant que la maladie est mieux connue et que les examens électrophorétiques du sérum sont devenus systématiques.

L'apport biologique des auteurs français est d'une portée didactique importante : reprenant les travaux de HABICH et HÄSSIG, SCHEIDEGGER, WUNDERLY, WESTENDORF-BOERMA, ils concluent différemment et mettent en doute la spécificité antigénique des macroglobulines. Toutes ces recherches furent effectuées par MM. GRABAR et BURTIN que nous remercions vivement pour les examens qu'ils ont bien voulu effectuer concernant nos malades.

Il convient également de citer les travaux de L. HARTMANN, BOIVIN et R. FAUVERT.

Quant aux travaux américains, ils sont peu nombreux et de parution très récente. Le premier travail important est celui de MACKAY (1956) traitant davantage des cryoglobulinémies que des macroglobulinémies proprement dites. Depuis lors cependant, DEUTSCH, MORTON ont apporté des éléments biochimiques de grand intérêt.

Nous ne pourrions mieux souligner l'actualité du sujet qu'en signalant qu'il fut l'objet de l'un des principaux rapports et de nombreuses communications au Congrès International d'Hématologie de Copenhague de 1957, WALDENSTRÖM, lui-même, y fit la synthèse des faits connus actuellement sur ce sujet.

**

LE CONCEPT DE DYSGLOBULINEMIE

Loin de simplifier ou d'unifier les faits cliniques, les recherches biochimiques modernes ont démembré le monde, méconnu jusqu'à présent, des dysglobulinémies. Alors que toute augmen-

tation massive d'une fraction de globulines faisait évoquer autrefois le diagnostic de myélome multiple, nous savons aujourd'hui discuter un certain nombre d'affections qui possèdent en commun la « dysglobulinémie ». Ce concept nouveau a bénéficié de l'immunoélectrophorèse et de l'ultracentrifugation, examens qui ont permis de séparer des maladies présentant quelques analogies : ce sont des hyperglobulinémies simples, anomalies quantitatives uniquement, ce sont les gamma globulinémies anormales considérées comme caractéristiques du myélome multiple ; ce sont les cryoglobulinémies décrites par LERNER et WATSON en 1948 ; ce sont les macroglobulinémies, telles qu'elles furent définies par PEDERSEN et WALDENSTRÖM en 1944. Mais la liste n'est pas close, et des faits encore mal classés sont aujourd'hui connus : les dysproteinémies atypiques de JAHNKE, MOTULSKY, SURMANN, et celles toutes récentes de CREYSSSEL.

De plus, ainsi que nous l'avons déjà entrevu, une macroglobuline ne doit pas être considérée comme la traduction de la seule maladie de WALDENSTRÖM, puisque des macroglobulinémies sont aujourd'hui reconnues au cours de nombreuses affections ayant en commun un syndrome inflammatoire, au sens le plus large de ce mot. S'agit-il alors d'une macroglobuline distincte de celle décrite par WALDENSTRÖM ? Ceci constitue un point litigieux non encore résolu, certains se déclarant partisans d'une spécificité de cette dernière, d'autres la niant et refusant, de ce fait, toute personnalité de l'entité clinique nouvelle.

La situation nosologique de la macroglobulinémie de WALDENSTRÖM mérite donc d'être discutée et argumentée. Nous nous efforcerons de la situer dans le cadre des dysglobulinémies, avec lesquelles une étude comparative sera souvent entreprise, afin de dégager les arguments en faveur d'une éventuelle parenté ou, au contraire, d'une réelle originalité.

PREMIERE PARTIE

***ETUDE GENERALE DE LA MALADIE
DE WALDENSTRÖM***

NOTIONS ETIOLOGIQUES

Nous nous proposons d'envisager ici uniquement la fréquence de l'affection, en général, puis selon l'âge et le sexe, et la possibilité d'un facteur génétique.

I. — FREQUENCE GENERALE.

Celle-ci est très difficile à apprécier de manière objective, étant donné que la maladie est de connaissance récente et se présente sous les aspects les plus variés, entre autres celui de « cryptoleucose lymphoïde » : nous-mêmes, reprenant notre dossier ainsi étiqueté, avons pu revoir deux malades et établir le diagnostic exact ; mais trois autres, très probablement atteints eux aussi de macroglobulinémie, n'ont pu répondre à notre convocation. La littérature médicale est très riche en publications et thèses traitant de « formes médullaires pures de leucémie lymphoïde », où il n'est pas fait mention du protéinogramme. Si de telles formes dégradées de la leucose lymphoïde existent incontestablement, il n'en est pas moins probable qu'un certain nombre de ces cas, publiés antérieurement aux années 1948-1950, relevaient de la maladie de WALDENSTRÖM. Il doit en être de même très vraisemblablement pour un bon nombre de « myélomes atypiques » caractérisés eux par des anomalies globuliniques, mais une cytologie discordante.

Enfin, lorsque l'électrophorèse n'était qu'une exploration tout à fait exceptionnelle, on passait inévitablement à côté de macroglobulinémies dont l'expression clinique pouvait être des plus déroutantes. C'est depuis que l'affection est mondialement connue et de mieux en mieux dépistée que les publications se multiplient.

Tous ces arguments rendent extrêmement arbitraires les notions de fréquence que l'on pourrait tenter d'établir et c'est avec la plus grande réserve que nous donnerons quelques critères d'appréciation.

Se plaçant du point de vue du laboratoire, REGNIERS constate sur un total de 6 000 électrophorèses, 32 myélomes plasmocytaires et seulement deux cas de macroglobulinémie.

Considérant approximativement le total de quelques 25 000 examens électrophorétiques pratiqués au Laboratoire Central de l'Hôpital de Nancy (Pr. Ag. E. DE LAVERGNE et RACADOT), nous retrouvons, avec nos sept cas, semblable proportion. La maladie de WALDENSTRÖM apparaît donc bien moins fréquente que la maladie de KAHLER. Mais tout ceci est très sujet à caution, étant donné que tout malade hospitalisé n'a pas bénéficié systématiquement d'une électrophorèse. Nous avons tenté de nous faire une idée du nombre total de cas rapportés dans la littérature médicale. Ceci est extrêmement délicat, pour ne pas dire impossible, car d'une part, bien des cas ont fait l'objet de plusieurs publications, d'autre part nombre de travaux centrés sur l'étude biochimique du syndrome humoral font état de cas sans mentionner leur provenance, et ne précisent pas si ceux-ci ont fait l'objet, par ailleurs, d'un travail centré sur la clinique ou la cytologie.

Sous toutes réserves, nous donnons une évaluation basée sur nos recherches bibliographiques personnelles et sur notre estimation des cas rapportés plusieurs fois, quand ce renseignement est signalé.

KAPPELER, en mai 1958, avait rassemblé 21 cas personnels et 126 observations de la littérature, soit 147 cas. Il convient d'ajouter à ce chiffre un certain nombre de cas rapportés au cours du sixième Congrès international d'Hématologie (Copenhague, 1957). Parmi ceux-ci, KAPPELER retient, comme étant nouveaux, 13 cas de WESTENDORF-BOERMA, ce qui nous donne un total de 160 cas. Avec les deux cas de GLENCHUR (mai 1958), celui de ZLOTNICK (mars 1958), celui de DORMER, deux nouveaux cas lyonnais, semble-t-il, à la lecture des publications les plus récentes, un cas de GARCIN et coll. et les sept cas ici relatés, nous atteignons un total de 174 observations au moins, sous réserve des références ayant pu nous échapper.

Ce chiffre peut être considéré comme inférieur à la réalité, car nous n'avons retenu que les observations pourvues de critères indiscutables, et nous n'avons pas tenu compte de la plupart des publications uniquement biologiques.

Il s'agit donc d'une affection incontestablement rare, plus rare que le myélome multiple.

II. — AGE MOYEN.

Un seul fait semble constant, c'est la prédilection de l'affection pour *un âge avancé*. MARTIN et CLOSE, étudiant comparati-

vement 25 cas de macroglobulinémie et 65 de myélomes, établissent que le maximum de fréquence se situe entre 50 et 60 ans pour le myélome, entre 60 et 70 ans pour la macroglobulinémie, la proportion étant encore appréciable au-delà de 70 ans. Ceci est important, car toute statistique est faussée aux âges extrêmes de la vie si elle ne tient pas compte du pourcentage général des décès. Le fait que la maladie de WALDENSTRÖM touche des sujets âgés, plus âgés même que pour la maladie de KÄHLER, semble confirmé par nos sept cas qui se répartissent de la façon suivante actuellement :

plus de 70 ans	3 cas,
entre 60 et 70 ans	2 cas,
de 50 à 60 ans	2 cas.

Mais une réserve doit être apportée à de telles appréciations : en effet, la maladie est, comme nous le verrons, susceptible d'évoluer très lentement, et, lorsque le diagnostic est porté, elle peut exister déjà depuis plusieurs années : deux de nos cas sont suivis depuis plus de neuf ans. Si dans la règle la maladie survient après la cinquantaine, il est des exceptions et KAPPELER, sur 126 cas, en relève dix qui se sont révélés entre 28 ans (âge extrême) et 50 ans. Dans ses cas propres, le même auteur avait un malade âgé de 39 ans, un autre de 41 ans et un de 45 ans. Le début apparent de l'un de nos cas semble remonter à l'âge de 48 ans.

III. — *SEXE.*

FERRIMANN et ANDERSON estiment que la macroglobulinémie est trois fois plus fréquente chez les hommes que chez les femmes.

FIERE note, selon ses recherches, une proportion de 63 % des cas chez des hommes.

MARTIN et CLOSE estiment pour leur part que cette proportion est trop importante, mais que la macroglobulinémie apparaît nettement plus fréquente dans le sexe masculin.

KAPPELER note dans ses cas personnels 16 hommes et 4 femmes, de plus dans 111 cas, où le sexe fut précisé, ce même auteur dénombre 41 femmes, donc une proportion plus importante.

Parmi nos sept observations, nous comptons cinq hommes et deux femmes. Il semble donc que l'on puisse considérer que l'affection est plus fréquente chez l'homme qui représente un peu moins des deux tiers des cas.

IV. — FACTEUR GENETIQUE.

Aucune notion valable n'a été établie jusqu'à présent en ce domaine. Dans un travail récent, CHATAGNON attirait l'attention sur un cas de « syndrome de WALDENSTRÖM » en milieu psychiatrique ; on décelait une tendance hémorragique touchant plusieurs membres de la lignée maternelle ; mais il s'agit également d'une lignée fortement entachée d'éthylisme ; d'autre part, l'observation rapportée ne fait mention ni d'ultracentrifugation, ni d'examens immunoélectrophorétiques, ce qui nous oblige à ne l'admettre qu'avec réserve, bien qu'étant fort vraisemblablement une maladie de WALDENSTRÖM.

De ces notions étiologiques générales se dégagent en conclusion :

- une rareté certaine de l'affection ;
- une prédilection pour les âges avancés (au-delà de la cinquantaine) ;
- une prédilection nettement marquée pour le sexe masculin ;
- par rapport à la maladie de KAHLER, une moindre fréquence et une survenue un peu plus tardive.

Tels sont les faits qui paraissent actuellement acquis à la lumière des quelques 180 cas connus.

CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE DE LA MALADIE

Le début réel de l'affection est souvent extrêmement insidieux et ne se laisse pas déterminer avec précision. C'est à l'occasion de circonstances particulières venant émailler ou compliquer l'évolution que le diagnostic sera révélé.

KAPPELER distingue à ce point de vue deux modes évolutifs différents : une forme maligne se révélant rapidement par l'intensité de la diathèse hémorragique et du déclin de l'état général, et à l'opposé une forme bénigne, souvent méconnue pendant une longue période, pour laquelle le diagnostic n'est posé qu'à l'occasion d'une complication proprement dite ou parfois de circonstances tout à fait fortuites. Cette opposition nous apparaît un peu trop schématique, ainsi que nous l'exposerons par la suite,

et nous préférons pour notre part considérer que la maladie évolue dans la règle sur un mode subaigu, avec parfois des poussées évolutives sévères dont nous avons observé deux exemples, mais qui n'empêchent pas la maladie de continuer son évolution lente lorsque la poussée a pu être surmontée. Bien plus donc que les signes de début de la maladie de WALDENSTRÖM, nous traiterons dans ce chapitre des circonstances qui en amènent la découverte, et, ce faisant, nous tenterons de dégager aussi clairement que possible des notions pratiques, en soulignant les stigmates sur lesquels le clinicien peut évoquer ce diagnostic.

Parmi ces circonstances de découverte, les unes sont les plus habituelles ; d'autres sont rares, inattendues, mais d'autant plus intéressantes à connaître.

I. — ANEMIE ET BAISSSE DE L'ETAT GENERAL.

Dans la majorité des cas, c'est pour une baisse progressive de l'état général que le malade s'est présenté. A un âge avancé, il a remarqué une asthénie croissante, une chute pondérale régulière, une anorexie. De plus, à un moment ou l'autre, le malade ou son entourage remarque une pâleur du teint révélant une anémie ; celle-ci s'accompagne d'un cortège de signes fonctionnels : dyspnée au moindre effort, tachycardie, accès de palpitations, précordialgies (notre observation n° 1), parfois œdème discret des chevilles. Devant un syndrome anémique tel et le mauvais état général, un bilan hématologique est alors tôt ou tard entrepris et révèle un tableau cytologique de cryptoleucose lymphoïde associé à un syndrome humoral évoquant le myélome multiple. C'est très souvent cette discordance entre l'anatomie et la biologie qui conduit le clinicien à évoquer la maladie de WALDENSTRÖM.

Dans d'autres cas, le bilan n'a été que parcellaire, et sur la base d'éléments cytologiques, le diagnostic de forme dégradée de leucémie lymphoïde est retenu. Ce n'est que secondairement, devant la lenteur de l'évolution ou sur le vu de réactions de labilité colloïdale, que le diagnostic sera rectifié (nos observations 2 et 3). La généralisation des recherches électrophorétiques au cours des hémopathies, à la suite des travaux de J. OLMER et de l'Ecole lyonnaise, fait que l'on méconnaît de moins en moins le diagnostic dans de tels cas.

II. — TROUBLES HEMORRAGIQUES.

Dans un grand nombre de cas également, c'est pour des phénomènes hémorragiques que le malade consulte. Ceux-ci sont de degré variable : rarement, il s'agit d'hémorragies importantes, intestinales par exemple pouvant mettre les jours du malade en danger de par la seule spoliation. De tels cas existent néanmoins. Le plus souvent c'est une diathèse hémorragique minime, mais manifestant un caractère tenace et récidivant.

Une place de choix est à réserver aux hémorragies muqueuses, épistaxis et gingivorragies en particulier, dont la fréquence est remarquable. De tels malades consultent souvent le spécialiste O. R. L. pour des épistaxis récidivantes, et le rôle de ce spécialiste est grand : toute épistaxis tenace survenant au-delà de la soixantaine et ne faisant pas manifestement sa preuve peut faire suspecter une dysglobulinémie ; plusieurs de nos cas ont été ainsi dépistés.

Un autre spécialiste peut attirer l'attention sur des troubles hémorragiques, c'est l'ophtalmologiste, qui décèlera parfois un aspect du fond d'œil suffisamment évocateur pour justifier un bilan hématologique. Le cas a pu se présenter plusieurs fois à CAGIANUT.

III. — ADENO-SPLENOMEGALIE ET MAUVAIS ETAT GENERAL.

Il peut arriver que le malade consulte pour des adénopathies allant de pair avec une déficience de l'état général. Ceci est en fait assez peu fréquent, et le plus souvent c'est à l'examen d'un malade consultant pour anémie que l'on remarquera quelques adénopathies de volume modéré, généralement passées inaperçues auparavant.

IV. — CIRCONSTANCES PARTICULIERES.

Il s'agit ici d'éventualités beaucoup plus rares, mais qui méritent d'être mieux connues ; l'attention a été attirée sur des faits analogues au cours du myélome multiple et nous développerons secondairement ce rapprochement.

A. — MANIFESTATIONS RÉNALES

Un malade (observ. 6) fut hospitalisé une première fois pour bilan rénal à la suite de la découverte d'une azotémie un peu élevée et de la constatation d'albumine. Le dossier fut classé dans la rubrique « insuffisance rénale » et ce n'est que deux ans plus tard que le diagnostic fut porté.

B. — MANIFESTATIONS NERVEUSES

C'est chez un sujet hospitalisé pour une hémiplégie que nous avons, sur le vu d'une vitesse de sédimentation très accélérée, poussé l'enquête biologique jusqu'au diagnostic de macroglobulinémie. Les neurologues s'intéressent de plus en plus à l'étiologie dysglobulinémique de certaines atteintes centrales ou périphériques.

C. — INFECTIONS PULMONAIRES RÉCIDIVANTES

On sait combien l'étiologie de pneumopathies bâtarde, traînantes ou récidivantes peut être délicate à élucider. Les pneumopathies du myélome sont bien connues actuellement. C'est bien souvent pour des épisodes infectieux pulmonaires que le malade consulte au début de son affection, mais il est rare que le diagnostic soit alors évoqué.

V. — *DECOUVERTE INATTENDUE D'UN ELEMENT BIOLOGIQUE.*

Il faut bien avouer que le diagnostic a pu être posé parfois de manière très artificielle : ayant demandé, sans idée préconçue, un bilan biologique vaste, le clinicien aura la surprise de découvrir des anomalies considérables, de la vitesse de sédimentation, par exemple, ou de l'électrophorèse sur papier.

Telles nous apparaissent les diverses circonstances dans lesquelles le diagnostic de la maladie de WALDENSTRÖM est soupçonné. Le début exact de l'affection est souvent difficile à déterminer et les signes cliniques sont assez pauvres et peu évocateurs

à ce moment. Il est à prévoir qu'une meilleure connaissance des stigmates rénaux, nerveux, pulmonaires, hémorragiques, oculaires au cours de cette affection, permettra de porter le diagnostic de manière plus précoce.

TABLEAU SYMPTOMATIQUE D'ENSEMBLE

Nous ne ferons ici que survoler rapidement le panorama d'ensemble de l'affection, nous réservant de reprendre ensuite chaque élément clinique, cytologique, humoral en un étude détaillée, analytique et comparative.

I. — *SIGNES CLINIQUES.*

Chez un malade d'une soixantaine d'années vont se manifester une anémie, des adénopathies, des hémorragies et une baisse de l'état général.

a) L'ANÉMIE est toujours présente et constitue le motif le plus fréquent amenant le malade à consulter, ainsi que nous l'avons souligné précédemment.

b) LES HÉMORRAGIES manquent rarement : ce sont des manifestations cutané-muqueuses, et nous avons insisté sur l'importance des épistaxis, des gingivorragies, des hémorragies du fond d'œil. Ce n'est que par leur répétition et leur ténacité que ces hémorragies banales et anodines aux yeux du malade, commencent à l'inquiéter. Bien souvent seul l'interrogatoire les révélera, le patient n'y ayant pas attaché d'importance.

Rarement les saignements entraînent un véritable danger par spoliation ; il s'agit alors d'hémorragies digestives ou d'hémoptysies.

Le purpura est souvent présent, mais clairsemé, non constant, sans topographie particulière, jamais intense, évoluant par poussées intermittentes.

c) ADÉNOPATHIES : Il est peu fréquent que le malade consulte pour l'apparition d'adénopathies, cependant parfois leur volume est important. Dans la règle, les ganglions sont modérément hyper-

trophisés en quelques gîtes, mais non en tous. Les adénopathies sont indolores, sans caractères particuliers, presque toujours superficielles ; mais les examens anatomiques montrent constamment une participation des ganglions profonds. Il est exceptionnel que ceux-ci atteignent un volume considérable et entraînent des signes secondaires de blocage veineux ou lymphatique (REVOR.).

d) SPLÉNOMÉGALIE : Rarement l'attention du médecin est attirée vers l'hypochondre gauche ; cependant, certains malades ont pu y accuser une sensation de tension douloureuse ou de pesanteur. Le plus souvent, c'est à l'examen du patient qu'une splénomégalie sera remarquée : elle est, en règle générale, de volume modéré, débordant d'un à deux travers de doigt le rebord des fausses côtes ; parfois même, elle est surtout perceptible et ne vient affleurer que lors d'une inspiration profonde. Néanmoins, des hypertrophies importantes, comprises entre 500 g et 1 000 g ont pu être dénombrées par KAPPELER dans neuf cas.

e) HÉPATOMÉGALIE : Elle accompagne très souvent la splénomégalie, mais elle reste toujours modérée et c'est tout à fait exceptionnellement que l'on a pu enregistrer un foie de 2 à 3 kg (six fois, toujours selon KAPPELER).

f) SIGNES TRADUISANT L'ATTEINTE DE L'ÉTAT GÉNÉRAL : Ces symptômes sont toujours présents, mais d'intensité assez variable : ainsi que l'ont souligné MALLARME et coll., ils sont bien souvent discrets et l'on ne peut parler en aucun cas d'une cachexie d'installation rapide ; celle-ci ne survient qu'au bout d'une longue évolution.

Néanmoins, le malade remarque un amaigrissement progressif, une anorexie, une asthénie ; ces signes subissent d'ailleurs une aggravation rapide lors des poussées évolutives qui, nous le verrons par la suite, peuvent survenir à n'importe quel moment de l'évolution.

Une température, inexpiquée en apparence, peut être constatée ; mais bien souvent, elle n'est que l'expression d'une infection latente, ces sujets étant particulièrement sensibles à l'agression bactérienne.

g) MANIFESTATIONS OCULAIRES : Ces symptômes peuvent, à notre avis, être rangés parmi les signes les plus fréquemment rencontrés : BERNEAUD-KÖTZ a insisté sur l'aspect très particulier du « fond d'œil dysprotéïnémique », et il n'est pas rare que des malades consultent primitivement pour une baisse de l'acuité visuelle. De toute façon, l'examen du fond d'œil est une investi-

gation indispensable à mettre en œuvre, révélant des anomalies dans un très grand nombre de cas (hémorragies, exsudats discrets, tortuosité veineuse).

h) MANIFESTATIONS CLINIQUES PLUS RARES :

1° *Rénales* : L'attention doit être attirée sur ce point qui n'a fait, jusqu'à présent, l'objet que de peu de recherches. Il est fréquent de constater une azotémie un peu élevée, de l'albuminurie, des globulines de migration semblable ou non à celles du sérum ; une albumosurie de BENCE-JONES typique a pu être notée dans un petit nombre de cas ; bien souvent, elle est atypique, mais l'immunoelectrophorèse des urines peut permettre d'identifier des corps de BENCE-JONES de l'un des trois types décrits par BURTIN.

Il existe des cylindres le plus souvent hyalins, rarement granuleux, peu d'hématies et de leucocytes.

Les épreuves fonctionnelles enfin révèlent un déficit souvent appréciable de la fonction sécrétoire.

2° *Nerveuses* : La connaissance de cette circonstance étiologique que constituent les dysglobulinémies au départ de manifestations très variées, centrales ou périphériques, est une acquisition très récente. Et pourtant, des atteintes neurologiques ont été notées fréquemment au cours de la maladie de WALDENSTRÖM : atteinte des nerfs crâniens (VIII^e paire en particulier), hémipariés, multinévrites (GARCIN).

3° *Pulmonaires* : La diathèse hémorragipare peut se manifester par des hémoptysies, mais ceci est assez rare.

Des épisodes infectieux récidivants, trainants, sont très souvent retrouvés lors de l'interrogatoire des malades ; ils réagissent d'ailleurs bien aux thérapeutiques antibiotiques.

De plus, le poumon peut participer au processus d'envahissement systématique par la prolifération cellulaire, donnant lieu à divers aspects radiologiques infiltratifs.

4° *Cardiaques* : Si des manifestations d'insuffisance cardiaque sont parfois notées au cours de cette affection, il semble que la responsabilité en incombe beaucoup plus, soit à l'anémie, soit à des facteurs concomitants, artériosclérose, hypertension, insuffisance rénale. Aucune atteinte spécifique n'est encore signalée en ce domaine.

5° *Cutanées* : De telles atteintes n'ont été qu'exceptionnellement notées. Nous en avons observé un cas sous forme de placards d'apparence urticarienne, s'accompagnant de lésions histologiques

très spéciales. Une « hématodermie », spécifique ou non, peut donc exister.

6° *Troubles vasculaires des extrémités* : Un syndrome de Raynaud ou des phénomènes d'acrocyanose ont été signalés plusieurs fois (WILDE et HITZELBERGER, MACKAY) et leur mécanisme physiopathologique est aujourd'hui bien connu ; ils surviennent de préférence lorsque la macroglobulinémie s'accompagne de cryoglobulinémie.

7° *OEdèmes des membres inférieurs* : Bien souvent, on constate en l'absence d'insuffisance cardiaque ou rénale, des oedèmes blancs, mous, gardant le godet et pouvant être assez importants. WALDENSTRÖM avait déjà attiré l'attention sur ce point et tentait de l'expliquer par les perturbations protidiques importantes, baisse de l'albumine en particulier, qui fait rarement défaut et entraîne, de ce fait, un trouble de la pression oncotique.

8° *Syndrome de MICKULICZ et syndrome de SJÖGREN* : MACKAY et FANKHAUSER ont fait état d'un syndrome de MICKULICZ typique, ainsi que l'on en constate dans bien d'autres maladies du système lympho-réticulo-endothélial. BERNEAUD-KÖTZ et WUHRMANN mentionnent d'autre part trois cas au cours desquels un syndrome de SJÖGREN fut noté, du moins en apparence.

II. — SIGNES RADIOLOGIQUES.

a) *RADIOGRAPHIES SQUELETTIQUES* : Théoriquement l'absence de lésions osseuses décelables radiologiquement est une des caractéristiques essentielles de la maladie de WALDENSTRÖM. Cette règle comporte néanmoins quelques exceptions, et l'on a pu constater une ostéoporose plus ou moins intense, des tassements vertébraux (LAYANI), des lésions ostéolytiques.

b) *RADIOGRAPHIES PULMONAIRES* : Le plus souvent normale, la radiographie pulmonaire a permis cependant de déceler dans quelques cas des images réticulées, micronodulaires, sur la signification desquelles nous reviendrons.

III. — SIGNES HEMATOLOGIQUES.

a) *SANG CIRCULANT* : Une anémie normo ou hypochrome est constante et souvent même assez intense, de 2 500 000 à 3 500 000 ;

il n'existe pas d'hyperleucocytose. La formule sanguine est normale ou inversée avec prédominance des éléments lymphomononucléés. Les plaquettes sont soit en nombre normal, soit diminuées.

b) MOELLE OSSEUSE : L'aspiration par la ponction sternale est souvent délicate, donnant l'impression d'une moelle pauvre. L'examen des étalements révèle un étouffement relatif des séries myéloïdes et érythroblastiques, et une prolifération plus ou moins intense (de 30 à 90 %) de cellules apparemment lymphocytoïdes appelées cellules lymphoréticulaires de ROHR. Il existe toujours un petit pourcentage de plasmocytes.

c) SPLÉNOGRAMME : On constate la présence de cellules lymphocytoïdes quasi-exclusives, mais parfois un certain degré de métaplasie érythromyéloïde.

d) BIOPSIE GANGLIONNAIRE : Selon le degré d'évolution, il existe un bouleversement variable de l'architecture : il y a toujours prolifération d'éléments lympho-réticulo-plasmocytaires, pouvant aboutir à l'homogénéisation du ganglion. Cette prolifération envahit la capsule et la dépasse, s'insinuant dans les tissus adjacents, ce qui rend l'interprétation des lésions délicate pour l'anatomopathologiste.

e) CRASE SANGUINE : Des troubles sont presque toujours présents, mais ils sont très variables :

- signes de fragilité vasculaire ;
- hypocoagulabilité globale ;
- perturbation du complexe prothrombinique ;
- anticoagulant circulant de type héparinique.

IV. — SIGNES HUMORAUX.

a) SIGNES D'ORIENTATION : TESTS DE LABILITÉ COLLOÏDALE : Ces réactions ne sont que des phénomènes physicochimiques secondaires à la dysglobulinémie. La vitesse de sédimentation est toujours remarquablement accélérée. Les tests hépatiques de floculation sont tous perturbés de manière importante. La réaction de SIA (test à l'eau distillée) est positive dans la plupart des cas ; ainsi que la formolgéification.

b) SIGNES DE CERTITUDE : Les protides totaux sont normaux ou augmentés. L'électrophorèse en canaux ou sur papier révèle

un pic de globuline migrant le plus souvent en $\beta 2$, ou γ . L'ultracentrifugation décèle une composante de constante de sédimentation supérieure à douze unités Svedberg, en proportion importante. L'immuno-électrophorèse révèle, dans les cas caractéristiques, un double trait de précipitation très évocateur.

c) SIGNES ACCESSOIRES : Les lipides totaux sont souvent abaissés, ainsi que le cholestérol et les β -lipoprotéines. Le glucidogramme révèle une fraction intensément P.A.S. positive au niveau de la tache de macroglobuline. Le fer sérique est souvent très diminué. Enfin, notons que la macroglobuline a pu être décelée au niveau du L.C.R. ou de liquides d'épanchements.

FORMES CLINIQUES

Le tableau est susceptible de variations appréciables d'un cas à l'autre ; selon la prédominance d'un symptôme ou d'un groupe de symptômes, nous pouvons décrire diverses formes cliniques. Selon le mode d'évolutivité, le potentiel plus ou moins malin, nous pouvons distinguer diverses « formes évolutives ». Enfin, il peut exister des associations de symptômes qui débordent du cadre même de la maladie et établissent une transition avec des affections voisines ou très différentes ; nous étudierons ces faits sous la rubrique des « formes associées ».

I. — FORMES CLINIQUES SELON LES SYMPTOMES.

a) FORME HABITUELLE : ANÉMIQUE ET ADÉNOSPLÉNOMÉGALIQUE : Elle ne nous retiendra pas davantage puisque les éléments essentiels viennent d'en être décrits.

b) FORMES ANÉMIQUES PURES : Le tableau est ici extrêmement pauvre en symptômes : c'est celui d'une anémie normo ou hypochrome, parfois intense, survenant chez une personne âgée. De tels aspects peuvent se rencontrer surtout au début de la maladie, dans des modalités très peu évolutives, parfois une dizaine d'années avant l'apparition de signes caractéristiques (WALDENSTRÖM).

Il est néanmoins rare que le tableau sémiologique ne se complète pas en cours d'évolution.

c) FORMES HÉMORRAGIQUES : L'intensité de la diathèse hémorragipare peut placer celle-ci au premier plan de la scène clinique et conférer à la maladie une gravité certaine. Les hémorragies sont alors surtout muqueuses et viscérales : épistaxis récidivantes, tenaces, hématoméses, méloëna, hémorragies méningées et cérébrales pouvant entraîner la mort. Ces phénomènes surviennent, en fait, souvent, par « poussées », comme nous le verrons par la suite.

d) FORMES ADÉNOMÉGALIQUES : Si les adénopathies sont le plus souvent de volume modéré, elles peuvent, dans certains cas, prendre des proportions beaucoup plus importantes. KAPPELER cite trois de ses observations où existaient des lymphomes de la taille d'un poing, ainsi que dans les cas de SCHAMAUN et de REVOL. Ce dernier auteur a pu mettre en évidence des masses ganglionnaires profondes, abdominales, en imposant à première vue pour un processus sarcomateux.

e) FORMES SPLÉNOMÉGALIQUES : De même, la splénomégalie peut, de par son importance, être le premier élément accusé par le malade ou remarqué par le médecin. KAPPELER a relevé deux cas parmi ses observations personnelles, où la rate pesait entre 500 g et 1 000 g ; le même auteur, analysant 120 observations de la littérature, enregistre deux cas comportant une rate de plus de 1 500 g, un cas entre 1 000 et 1 500 et sept cas entre 500 g et 1 000 g. L'hépatomégalie est souvent associée dans ces formes et présente également une importance considérable : supérieure à 3 kg deux fois (deux cas personnels de KAPPELER) entre 2 et 3 kg six fois parmi les observations publiées. De telles formes posent évidemment des problèmes très délicats de diagnostic.

f) FORMES NERVEUSES : Ce peut être pour une manifestation neurologique, centrale ou périphérique, que le malade consulte et nous avons déjà signalé un tel mode de début. Les examens biologiques peuvent alors révéler le diagnostic, alors qu'il n'existe encore aucune autre manifestation sémiologique décelable.

g) FORMES RÉNALES : L'intensité des signes d'insuffisance rénale est le plus souvent minime et il est rare que l'on puisse isoler de telles formes. Néanmoins, nous avons pu porter le diagnostic chez un malade suivi pour insuffisance rénale. La généralisation des examens électrophorétiques des urines conduira

certainement à la découverte d'un plus grand nombre de « formes rénales » de la maladie de WALDENSTRÖM.

II. — FORMES CLINIQUES SELON L'EVOLUTIVITE.

Tous les auteurs sont d'accord pour reconnaître à la maladie de WALDENSTRÖM une évolution lente, subaiguë. Cette règle générale comporte cependant des exceptions.

KAPPELER distingue nettement une forme maligne, d'évolution rapide avec phénomènes hémorragiques intenses le plus souvent, parfois cependant absents, et une forme bénigne, paucisymptomatique et d'évolution de longue durée.

A la lumière de nos observations personnelles et de nos recherches bibliographiques, cette conception nous semble quelque peu artificielle. Rappelons tout d'abord combien il est difficile de déterminer le début exact de l'affection : le malade ne consulte en général qu'à l'occasion d'une aggravation. De plus, dans deux cas au moins, nous avons pu observer un début apparemment très malin de la maladie, qui a pu être dominé par la thérapeutique ; ces deux malades ont ensuite présenté une évolution très lente, « bénigne » selon la conception de KAPPELER, et ils sont tous deux actuellement vivants huit ans après ce début dramatique. Nous pensons donc pour notre part que la maladie possède, en règle générale, *un mode évolutif subaigu* qui peut être entrecoupé ou émaillé de « *poussées évolutives* » parfois fatales, malgré les moyens thérapeutiques.

Ces poussées se manifestent le plus souvent par une aggravation de la diathèse hémorragipare, par une diffusion extrême du processus prolifératif, par des poussées fébriles en rapport ou non avec des infections surajoutées auxquelles les malades sont particulièrement sensibles.

III. — FORMES ASSOCIEES OU DE « TRANSITION ».

Nous ne voulons ici que citer des faits d'observation, rares il est vrai, sans nous y attarder davantage puisque nous en reprendrons l'étude, de manière plus approfondie par la suite. De telles formes de transition suscitent en effet des discussions selon l'interprétation nosologique qui leur est donnée.

a) MACROGLOBULINÉMIES ASSOCIÉES A UN MYÉLOME : la présence d'une macroglobulinémie a pu être décelée au cours de myélomes authentiques : sur l'ensemble des myélomes connus, il s'agit en fait de cas d'exceptions. Néanmoins KAPPELER cite treize observations de maladie de KÄHLER comportant une macroglobulinémie (trois cas de constante de sédimentation = 9.5 à 11.5 S, dix compris entre 12 et 26 U.S.). Nous reprendrons l'étude détaillée de tels faits en un chapitre spécial. Disons d'emblée cependant que l'on peut se demander ici s'il ne s'agit pas de macroglobulinémies symptomatiques plutôt que d'une forme clinique associée proprement dite.

b) FORMES ASSOCIÉES A UN CANCER : KANZOW attire le premier l'attention sur cette coïncidence entre maladie de WALDENSTRÖM et cancer. Depuis lors, différents auteurs ont signalé cette association (WALDENSTRÖM - WUHRMANN, SCHAUB, SCHAMAUN, LAURELL, OLMER, FIERE entre autres). Nous-mêmes en avons observé un cas parmi nos sept observations. Ne faisant ici encore qu'ébaucher cette question, disons cependant que la localisation du cancer est variable : cutané ou viscéral ; ce cancer s'accompagne rarement de métastases diffuses décelables du moins : enfin, il semble dans la plupart des cas que la macroglobulinémie ait précédé le processus néoplasique. Nous verrons les différentes interprétations qu'une telle association a pu susciter.

c) FORMES ASSOCIÉES A UN PROCESSUS LEUCÉMIQUE : de tels cas sont tout à fait exceptionnels et, en règle générale, il n'y a pas d'hyperleucocytose dans la maladie de WALDENSTRÖM. Tout au plus la formule sanguine est-elle inversée avec prédominance des éléments lymphomononucléés.

Néanmoins, deux cas sont connus où une image typique de macroglobulinémie de WALDENSTRÖM s'associe à une hyperleucocytose, de 16 000 à 50 000 gl. blancs faits de cellules lymphocytoïdes dans le cas de MACKAY, de l'ordre de 200 000 éléments de type plasmocytoïde dans le cas de WANNER et SIEBENMANN. Notons toutefois le caractère exceptionnel de ces deux observations qui ne représentent en fait qu'un très faible pourcentage sur un total de 180 cas connus.

Telles sont les diverses modalités évolutives et symptomatiques, ainsi que les associations morbides que l'on peut décrire au cours de la maladie de WALDENSTRÖM. L'existence de formes associées a servi de base à de nombreuses interprétations qui sont aujourd'hui encore l'objet de discussions. Quelle que soit leur

signification, il convient de citer ces possibilités dans le tableau clinique même de la maladie et, sur un plan plus pratique, il apparaît nécessaire de faire bénéficier les malades atteints de macroglobulinémie d'un bilan radiologique complet, squelettique et viscéral à la recherche de lésions osseuses ou d'un éventuel cancer viscéral.

PRONOSTIC

L'évolution aboutit constamment à la mort, ce qui confère à la maladie un caractère de « malignité », au sens clinique du mot. Il convient néanmoins de citer une observation de WALDENS-TRÖM dans laquelle une régression cytologique et humorale semblait se manifester, ainsi que celle de MARTIN et CLOSE au cours de laquelle la macroglobulinémie avait disparu lors d'un deuxième examen. De tels cas, très rares à la vérité, peuvent s'expliquer à la lumière des connaissances les plus récentes sur le syndrome humoral : il est, en effet, admis actuellement (KRATOCHVIL, DEUTSCH, MORTON) que le taux de la macroglobulinémie peut varier sous diverses influences, thérapeutiques en particulier, ou même spontanément. De plus, il est évident qu'un myélogramme ne peut être strictement comparé à un autre si la prolifération est inégalement répartie ou seulement parcellaire au niveau de la moelle osseuse. Quelques faits exceptionnels ne contredisent donc pas la règle d'une évolution progressivement fatale.

La durée de cette évolution est, à la lecture des différentes observations, assez variable. KAPPELER, d'après ses vingt cas, enregistre une évolution moyenne de 42 mois ; parmi ses vingt observations, KAPPELER distingue treize cas malins ayant évolué pendant 30 mois, et sept cas bénins pour lesquels l'affection a évolué sur un moyenne de 67 mois. Nous avons déjà exprimé notre opinion sur une telle distinction. Retenons néanmoins qu'une durée de près de trois ans est un chiffre courant, et que l'évolution peut se prolonger bien davantage : OLMER cite un cas connu depuis neuf ans, nous-mêmes en suivons deux depuis ce même temps ; MANDEMA présume que l'un de ses cas évolue depuis quinze ans. Et, bien souvent, le début réel ne peut être fixé qu'approximativement.

La cause immédiate de la mort est extrêmement variable elle aussi.

a) Souvent, ce sera une affection concomitante qui portera la responsabilité de l'exitus : parmi celles-ci il convient de ne pas minimiser le rôle de l'artériosclérose cardiovasculaire qui est presque toujours présente chez de tels malades dont l'âge moyen est avancé. Une insuffisance cardiaque dans le cadre de la cardio-angiosclérose, une insuffisance rénale chronique non spécifique peuvent être la cause du décès.

b) Il semble de plus que ces malades présentent une grande fragilité vis-à-vis d'infections banales, pulmonaires ou urinaires, par exemple, qui prennent alors un caractère de gravité ; il existerait, en effet, dans la maladie de WALDENSTRÖM un déficit d'anticorps et une défaillance à l'immunisation, bien prouvée par les expériences de ZINNEMANN.

c) Négligée, l'anémie en elle-même peut être une cause d'évolution léthale par l'intermédiaire de retentissements viscéraux.

d) Très souvent les hémorragies, soit par leur abondance, soit par leur localisation (nerveuse en particulier), viendront précipiter l'évolution.

e) Dans 40 % des cas, c'est le processus cancéreux associé qui est la cause du décès.

f) Une cachexie progressive, enfin, semble le devenir habituel de la plupart des cas en l'absence de traitement.

Il est évident que si l'on compare la maladie de WALDENSTRÖM à d'autres affections malignes (cancers ou myélome multiple), le pronostic est moins rapidement sombre. L'issue fatale, pourtant inéluctable, semble pouvoir être longtemps retardée.

TRAITEMENT

Ce chapitre ne comporte encore aucun élément décisif et, comme il arrive bien souvent, la thérapeutique s'adresse plus aux symptômes qu'à la maladie.

I. — TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE.

Les transfusions sanguines constituent l'élément le plus actif lors des poussées évolutives et en cas de processus hémorragique intense. De plus, en dehors de toute poussée évolutive, il semble utile de pallier périodiquement l'anémie ; nous suivons ainsi deux malades tous les quatre à six mois et nous restaurons chaque fois leur capital globulaire par administration de deux à trois flacons de 500 cc de sang, ce qui améliore grandement leurs signes fonctionnels et leur état général.

L'administration de fer serait peut-être également intéressante puisqu'il existe le plus souvent une anémie hypochrome avec un fer sérique très abaissé. Aucun document convaincant n'existe à ce sujet.

La vitamine C et les protecteurs de la fragilité capillaire pourront aussi être utilement prescrits.

En cas d'infection, une thérapeutique antibiotique doit être instaurée rapidement et de façon prolongée.

II. — THERAPEUTIQUE ETIOLOGIQUE.

Différents moyens ont été proposés pour lutter contre la prolifération cellulaire et ses conséquences.

La radiothérapie a été utilisée, parfois sans effet (LAYANI-MACKAY), parfois avec amélioration transitoire (FIERE).

Les dérivés stibiés (pentamidine, lomidine), tels qu'ils sont employés dans la maladie de KAHLER, n'ont pas entraîné d'effets appréciables.

Les moutardes azotées ne semblent pas indiquées, étant trop agressives pour les éléments non pathologiques qui sont déjà appauvris.

L'uréthane n'a pas influencé l'évolution (OLMER), pas plus que la tri-éthylène-mélatamine (KAPPELER).

L'A.C.T.H., la cortisone, la delta-cortisone ont souvent influencé favorablement l'état général, mais jamais le syndrome biologique. La corticothérapie est indiquée toutefois, et a pu fournir de beaux succès en cas d'anémie hémolytique.

La splénectomie enfin fut tentée dans de rares cas : OLMER n'enregistre aucune amélioration ; LONG n'a noté qu'une amélioration transitoire.

III. — *PERSPECTIVES D'AVENIR.*

Sans toutefois prétendre s'attaquer à la cause même de la maladie, une thérapeutique symptomatique plus efficace pourra peut-être voir le jour prochainement : elle viserait à dissocier la macroglobuline, dont l'action toxique semble prouvée sur bien des parenchymes.

DEUTSCH et MORTON ont pu dissocier « in vitro » la macroglobuline sous l'action de radicaux soufrés ; BLOCH et coll. ont pu constater une baisse importante de cette macroglobuline sous l'action d'une cure de pénicillinamine.

Peut-être ces faits recevront-ils une application pratique ultérieure et seront-ils transposés dans le domaine de la thérapeutique.

DEUXIEME PARTIE

ETUDE ANALYTIQUE ET COMPARATIVE

DONNEES HEMATOLOGIQUES ET CYTOLOGIQUES

Dès sa première description, WALDENSTRÖM (1948) indique clairement les modifications hématologiques qui constituent un des éléments fondamentaux du diagnostic : on note « une augmentation de volume des ganglions lymphatiques parfois », « régulièrement une anémie normochrome ; les thrombocytes sont à un taux normal ou légèrement diminué »... « l'image sanguine n'est pas en faveur de la leucose ». La ponction sternale montre « un nombre plus ou moins important de petits mononucléaires que l'on doit plutôt considérer comme faisant partie de la lignée lymphocytaire. Par contre, on remarque des plasmocytes typiques... ». Tel est l'acte de naissance de cette entité nouvelle, qui a suscité et suscite encore de nombreuses discussions.

Le problème cytologique est, en effet, primordial et, nous rangeant à l'opinion de ZOLLINGER et de KAPPELER, nous estimons que la découverte d'une prolifération d'un type cellulaire particulier est non seulement un élément, mais même l'*élément essentiel* du diagnostic. LELBACH n'hésite pas à affirmer que la participation de la moelle à cette infiltration cellulaire est une « *obligation* ». La constatation d'une macroglobuline dans le sérum de tels malades est certes un autre élément capital du diagnostic, mais dans la hiérarchie des symptômes, il ne vient qu'en deuxième place : si une globuline existe en excès, il a fallu qu'elle soit élaborée ; c'est donc le gîte où s'élabore cette globuline qui doit être décelé, et c'est là que l'on accède à l'élément premier de la maladie. C'est dire que l'étude hématologique et cytologique constitue le centre du problème. A tort, on a voulu bâtir des interprétations nosologiques sur les seules études chimiques ou immunochimiques ; de telles recherches sont intéressantes et indispensables, mais elles ne doivent pas être interprétées isolément : toute tentative d'appréciation nosologique doit, à notre avis, être discutée en fonction d'un trépied fondamental : clinique et évolutif dont l'existence est indiscutable — biochimique — cytologique. Et de ces trois éléments, c'est le troisième qui est le chef de file.

Aussi, envisagerons-nous successivement la prolifération de base, sa répartition, ses gîtes, puis nous tenterons d'en interpréter la signification.

I. — LA PROLIFÉRATION DE BASE.

RÉALITÉ DU PROCESSUS PROLIFÉRATIF. — Si nous avons pris la liberté d'intituler ainsi notre premier paragraphe, c'est qu'à notre avis le processus prolifératif est constant, sans qu'il soit toujours facile de le mettre en évidence. En effet, si dans la plupart des observations connues, cette prolifération est facilement décelée par sternogramme, il existe quelques cas où elle n'a pu être mise en évidence par cette exploration, qui n'interroge qu'une infime portion de moelle osseuse (BRAUNSTEINER, FIERE, CREYSEL et coll., MARTIN et CLOSE). Dans le cas où la prolifération n'a pas largement diffusé, le clinicien ne peut que compter sur un heureux hasard, ou bien répéter fréquemment les ponctions en des points divers du squelette, découvrant ainsi une prolifération qui avait échappé antérieurement (KAPPELER, BRAUNSTEINER). On ne pourrait parler de moelle strictement normale au cours de la macroglobulinémie, que si l'on possédait une étude anatomique négative extrêmement complète : de tels cas ne sont pas encore décrits. Il n'est pas impossible, d'autre part, que des déterminations viscérales précèdent la localisation médullaire. KAPPELER, à propos de vingt cas personnels, et ZOLLINGER, dans une étude anatomique très minutieuse de huit cas, enregistrent sans exception une prolifération de cellules particulières au niveau de la moelle. C'est donc à juste titre que nous pouvons parler d'une « prolifération de base » et c'est au niveau de la moelle des os, où elle est constante, que nous en décrirons les aspects cytologiques.

Cette question a fait l'objet d'assez nombreux travaux, parmi lesquels il faut réserver une place de choix aux auteurs germaniques : ROHR, HEILMEYER, UNDRITZ et plus récemment BRAUNSTEINER et ZOLLINGER, qui ont réalisé l'étude anatomique la plus complète de cette affection. Signalons aussi la contribution importante de MALLARME, FAUVERT, HARTMANN, ORCEL et BOIVIN, et des auteurs lyonnais (CREYSEL et coll., FIERE).

LA CELLULE LYMPHO-RÉTICULAIRE.

L'aspect cytologique le plus couramment rencontré, lorsque la ponction a été heureuse, est fait d'une prolifération de cellules qui, à un premier examen, ne se différencient en rien des lymphocytes.

Il faut bien avouer qu'avec les colorations de MAY-GRUNWALD-GIEMSA, en l'absence de renseignements cliniques, la différence

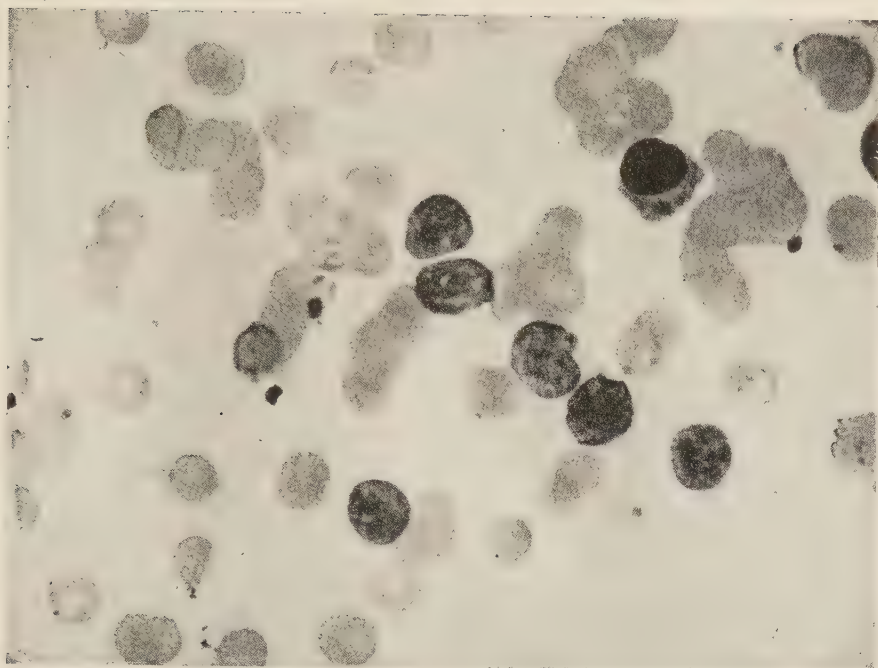


FIG. 1. — Etalement de moelle composée presque exclusivement de lymphocytes et de plasmocytes.

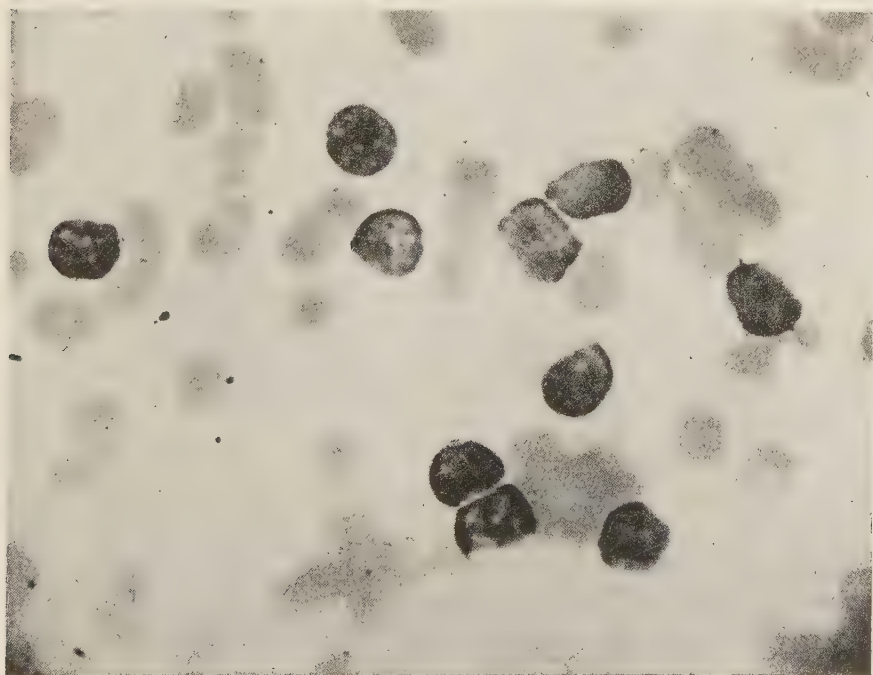


FIG. 2. — Moelle constituée presque exclusivement de lymphocytes.

est bien subtile. ROHR et HEILMEYER décrivent à ces cellules des caractères très fins, permettant de les considérer comme des éléments « lymphoréticulaires » (fig. 1 et 2).

— Le protoplasme serait d'un bleu plus intense et pourrait renfermer des granulations ; il semble que les avis divergent à ce point de vue selon les auteurs :

— le noyau contiendrait parfois un, rarement plusieurs nucléoles ; il serait ovalaire, plutôt que rond ;

— la chromatine serait moins homogène, moins dense, se rapprochant ainsi du noyau de la cellule réticulaire ;

— selon LENNERT, ces cellules seraient intensément pyronophiles. La distinction est certes délicate avec les seules colorations habituelles, et pourtant des investigations plus fines confirment ces données.

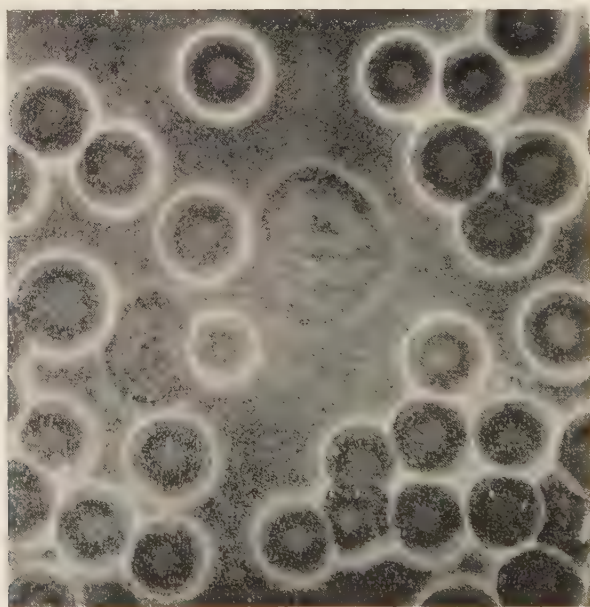


FIG. 3. — Moelle (contraste de phase). Cellules lymphocytoïdes.

L'examen de préparations en *contraste de phase* (fig. 3) nous a permis de mettre en évidence un système mitochondrial plus riche que celui des lymphocytes normaux, et pouvant être interprété comme le témoin d'une activité sécrétoire. Le nucléole,

généralement bien visible en contraste de phase, n'apparaît pas nettement dans les cas que nous avons observés.

L'étude au microscope électronique, effectuée par BRAUNSTEINER est encore plus probante et permet d'apporter un argument définitif sur la nature particulière de ces cellules. Déjà THIÉRY et GARNIER avaient décrit dans le cytoplasme des plasmocytes un système lamellaire appelé par eux « ergastoplasme », bien visible lorsque ce système est dilaté, c'est-à-dire lorsqu'il devient vacuolaire. Cet appareil est considéré unanimement comme traduisant une activité sécrétoire. On rencontre, en effet, de telles structures dans les cellules épithéliales folliculaires du corps thyroïde, dans les cellules de la glande mammaire, dans celles de la prostate, des vésicules séminales et enfin dans les plasmocytes (BRAUNSTEINER). De plus, après hypophysectomie ou castration, on assiste parallèlement à la régression de ces structures au niveau des cellules des follicules thyroïdiens et des cellules prostatiques et au tarissement des sécrétions hormonales. On a pu confirmer ainsi la notion de sécrétion protéinique des plasmocytes.

Selon BRAUNSTEINER, « les plasmocytes sont, dans les conditions normales, les seules cellules du système hématopoïétique qui possèdent un ergastoplasme. Les lymphocytes ne possèdent pas cette structure et, par là même, l'hypothèse d'une fonction sécrétoire de ces cellules ne peut être prise en considération ». « Les prétendus plasmocytes lymphatiques ne sont pas de véritables plasmocytes et n'ont pas d'ergastoplasme... Il paraît s'agir d'une morphologie lymphatique d'irritation ». « Au cours du myélome, les plasmocytes possèdent un ergastoplasme développé ». « ...Les cellules dites lymphoréticulaires observées dans la macroglobulinémie possèdent une structure ergastoplasmique développée. Leur rôle protéinoformateur paraît établi, et la maladie s'apparente étroitement au plasmocytome ».

Ainsi donc, le microscope électronique vient confirmer pleinement les particularités de cette cellule « lymphoréticulaire de ROHR » encore appelée cellule lymphocytoïde, ou lymphocyt-like. Bien que peu différente morphologiquement du lymphocyte banal à un examen standard, elle s'en sépare nettement si on l'étudie avec des techniques plus fines.

MODIFICATIONS CELLULAIRES CONCOMITANTES.

Si dans la majorité des cas, on constate une prolifération plus ou moins intense des cellules lymphocytoïdes, qui est le

fait dominant, nombre d'auteurs ont attiré l'attention sur des modifications cytologiques de moindre importance quantitative, mais néanmoins intéressantes ; ce contexte cellulaire permet pour certains auteurs (ZOLLINGER, DI GUGLIELMO) de donner à la moelle de la maladie de WALDENSTRÖM un aspect suffisamment évocateur du diagnostic (fig. 4).

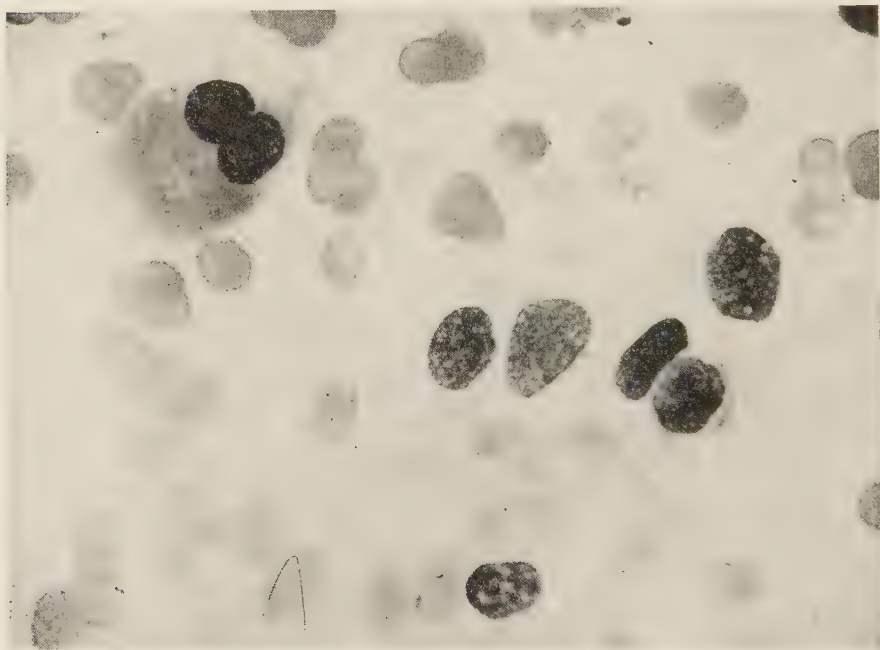


FIG. 4. — Cellule plasmocytaire binucléée
Cellules réticulaires, lymphocytes.

Le nombre des plasmocytes est modérément augmenté. MANDEMA, puis MALLARME et enfin KAPPELER soulignent ce fait ; mais jamais la proportion de ces éléments n'est importante (fig. 5).

Certaines cellules sont difficiles à étiqueter soit parce que fragiles elles ont été malmenées par l'étalement, soit parce qu'elles se situent à mi-chemin entre le plasmocyte et la cellule lymphoréticulaire. La chromatine y est disposée en mottes, plus ou moins en rayons de roue. Le noyau est excentré et l'on devine un archoplasme.

Des nids de cellules réticulaires existent toujours, en quantité supérieure à celle d'une moelle saine. Cet aspect était particulièrement bien marqué dans l'un de nos cas.

Parfois, l'importance de la prolifération réticulaire peut arriver à dominer tout l'ensemble ; le cas de REGNIERS en est un bel exemple.

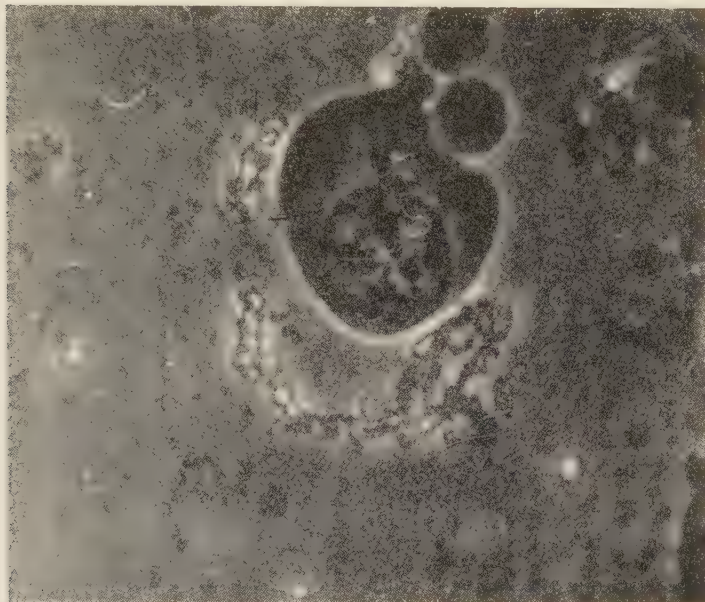


FIG. 5. — Moelle (contraste de phase). Plasmocyte.

UNDRITZ a attiré l'attention sur la fréquence d'une prolifération de mastocytes ; il la rencontre dans dix sur onze cas. On peut retrouver mention de cet élément dans au moins quinze observations. KAPPELER ne le note, il est vrai, que dans deux cas sur vingt et un. TISCHENDORF et HARTMANN enfin font état d'un cas où cette prolifération était particulièrement intense et quasi-dominante. Cette constatation comporte une grande importance dans l'explication de la diathèse hémorragipare, car on sait que le mastocyte élabore l'héparine. Pour ZOLLINGER, il s'agit plus d'une mastocytose « réactionnelle » que d'une participation mastocytaire au processus prolifératif. Ceci rejoint l'opinion de J. BERNARD qui émettait l'hypothèse d'une réaction de l'organisme se

défendant contre la viscosité du sérum par élaboration des substances antivisqueuses. La mastocytose et l'hyperhéparinémie semblent être des témoignages de cette réaction. WALDENSTRÖM signale la fréquence des aspects craquelés des mastocytes ; ramifiées ou étoilées, ces craquelures divergent du centre de la cellule vers la périphérie.

ZLOTNICK a pu mettre en évidence dans un cas l'existence de cellules à inclusions, de « grape-cells » tout à fait comparables à la cellule de MOTT.

Une éosinophilie médullaire a été parfois enregistrée (FIERE et les auteurs lyonnais, AUFDERMAUR, DI GUGLIELMO, LENNERT). L'un de nos cas a présenté transitoirement une éosinophilie sanguine s'élevant jusqu'à 33 % des éléments.

Enfin, dans un assez grand nombre de cas, on a pu mettre en évidence une prolifération de la substance réticulée argentafine (ASCENZI, KANZOW, LENNERT, MARTIN et CLOSE). KAPPELER l'a noté deux fois.

LES DIFFÉRENTS TYPES MORPHOLOGIQUES : LES ÉTATS FRONTIÈRES.

Les caractéristiques cytologiques que nous venons de décrire correspondent en fait à la grande majorité des cas. Mais il est bien évident que des variantes peuvent être observées selon l'aspect cytologique ou la prédominance d'un type cellulaire particulier. Pour peu fréquents que soient de tels cas, ils n'en sont que plus intéressants, car ils établissent des transitions avec des états voisins. Essayant de classer les diverses observations, nous pouvons, suivant en cela ZOLLINGER, décrire schématiquement quatre tableaux de prolifération :

1) Petites cellules lymphocytoïdes avec un faible pourcentage de plasmocytes typiques ; c'est là le type habituel ;

2) Cellules intermédiaires entre cellules lymphoïdes et plasmocytes (trois cas de ZOLLINGER) ;

3) Plasmocytes typiques ou atypiques, quasi-exclusivement ; à notre sens, il s'agit alors de myélomes comportant une macroglobulinémie ;

4) Cellules réticulaires souvent polymorphes, comme dans une observation de ZOLLINGER et une autre de REGNIERS.

Si le type 1 est le plus courant, la connaissance des trois autres nous montre que toutes les formes de transition peuvent exister

entre la cellule réticulaire, les cellules difficiles à classer, les plasmocytes et les cellules lymphoréticulaires. Cette conception, reposant sur des arguments apportés par la microscopie électronique, est extrêmement importante du point de vue nosologique.

ORIGINE ET FONCTION DE LA PROLIFÉRATION DE BASE.

Il s'agit là d'une question très discutée, mais sur laquelle l'unanimité semble devoir se faire. L'étude cytologique nous a permis d'établir des rapprochements très probants. VON UNDRITZ, FERRIMAN et ANDERSON, MACKAY étaient de chauds partisans d'une origine lymphoïde de ces cellules « lymphocytoïdes ».

Cette opinion est de moins en moins défendue, et à la suite des travaux de ROHR et de BRAUNSTEINER, WALDENSTRÖM lui-même, au Congrès de Copenhague, se ralliait à l'origine réticulo-histiocytaire. Bien des arguments militent en faveur de cette théorie : la structure fine particulière de ces cellules, l'existence de formes de transition entre la cellule réticulaire et la cellule lympho-réticulaire, la constatation parallèle fréquente de nids de prolifération réticulaire, l'existence de structures ergastoplasmiques tout à fait analogues à celles des plasmocytes dont l'origine réticulo-histiocytaire est aujourd'hui incontestée : la constatation enfin de cellules difficiles à étiqueter, à mi-chemin entre le plasmocyte et la cellule lymphocytoïde. On a donc l'impression que, dans la majorité des cas, la prolifération est faite de cellules lymphocytoïdes d'origine réticulaire, et que dans des cas exceptionnels la prolifération en est restée à la cellule réticulaire ou que la différenciation s'est faite plutôt dans le sens plasmocytaire.

Reprenant la conclusion de ZOLLINGER, nous dirons qu'il existe dans la macroglobulinémie de WALDENSTRÖM une prolifération « *du réticulum de la moelle osseuse et de ses dérivés* ».

Nous étudierons par la suite la question la plus délicate qui peut se poser : cette prolifération est-elle de nature tumorale ou non ?

La fonction sécrétoire de cette prolifération ne semble plus faire de doute : rappelons à ce propos que l'origine plasmocytaire des protéines pathologiques au cours du myélome multiple a pu être prouvée par SERRE et coll. par immunoélectrophorèse. De même, le rôle des plasmocytes dans l'élaboration des anticorps a pu être prouvé par divers procédés d'expérimentation bien

exposés par JANEWAY. Or, nous trouvons dans la cellule lymphocytoïde les mêmes structures ergastoplasmiques que dans le plasmocyte typique ou celui du myélome. Ceci est, à notre avis, un argument des plus probants.

Ainsi donc, la cytologie de la macroglobulinémie de WALDENSTROM nous apporte un ensemble de faits très cohérents : une prolifération de base, constituée par la cellule « lymphoréticulaire » de ROHR, dont la filiation réticulaire est prouvée par des études cytologiques fines et par l'existence de formes de transition. Cette prolifération possède une activité sécrétoire certaine qui, dans le cas présent, aboutit à l'élaboration de la macroglobuline.

II. — LES GITES DE CETTE PROLIFERATION.

ASPECT HEMATOLOGIQUE DE LA MALADIE DE WALDENSTROM.

LE SANG CIRCULANT.

L'image du sang circulant au cours de la macroglobulinémie contraste nettement avec l'image de la moelle osseuse et ce fait constitue même un des éléments qui permettent d'orienter le diagnostic. Si l'on n'y trouve pratiquement pas de reflet direct de la prolifération, on constate néanmoins des modifications importantes qui la traduisent indirectement.

— Anémie —

Elle ne manque pratiquement jamais ; mais son importance peut être variable : BOUSSER et BOIVIN citent, dans un de leurs cas, le chiffre extrême de 680 000 globules rouges ; parmi nos sept cas, le chiffre le plus bas était de 1 600 000, et le plus élevé de 3 600 000. C'est, en général, aux environs de 3 000 000 que se situe le chiffre moyen.

Si l'anémie est constante, sa nature, son caractère et son mécanisme de production sont diversement interprétés. Le plus souvent, elle est normochrome (quatre cas sur sept de notre statistique). Certains auteurs font état d'anémie hyperchrome (BRUCHER BOUSSER) et l'on est allé jusqu'à invoquer le déficit d'albumine entraînant une anémie hyperchrome « protéoprive ». Lorsque l'anémie est hypochrome, on peut invoquer le rôle des spoliations sanguines par microhémorragies répétées pouvant entraîner un

épuisement du fer : le fer sérique est, en effet, généralement très bas (MATHIEU et coll., KAPPELER et FIERE) et nous avons pu le confirmer dans nos observations. Dans un cas de BOUSSER, le fer corrigeait l'hypochromie, mais n'élevait pas le nombre de globules rouges.

En fait, dans la majorité des cas, une anémie normochrome paraît traduire l'étouffement de la lignée érythropoïétique par le processus prolifératif au niveau de la moelle osseuse : il s'agit d'une anémie de caractère aplastique.

Un processus hémolytique a pu être prouvé dans un certain nombre d'observations : une réticulocytose élevée, qui peut être une réaction simple à la suite de spoliations, ne suffit toutefois pas pour le présumer. La bilirubine indirecte a été trouvée parfois augmentée, de même que le fer sérique dans le cas de FANKHAUSER. La résistance globulaire osmotique était modifiée dans quelques observations (AUFDERMAUR, LEVRAT, WANNER et SIEBENMANN).

Un test de Coombs positif a été signalé par WILDE, FANKHAUSER, FIERE, KAPPELER et BOUSSER ; mais dans ce dernier cas, il s'agissait d'un polytransfusé. Des anticorps chauds incomplets ont été mis en évidence par FANKHAUSER, LEVRAT, FIERE, dans de rares cas, il est vrai. Nous avons pu faire une enquête immuno-hématologique dans quatre cas avec des résultats négatifs. Le plus souvent donc, on trouvera une anémie normochrome de caractère aplastique, qui peut être aggravée par les saignements, et passer à ce moment à une hypochromie avec fer sérique bas.

— Leucogramme —

Le chiffre des globules blancs est dans la règle absolument normal et l'on n'observe pratiquement pas de leucocytose supérieure à 10 ou 12 000. Citons néanmoins, pour être complet, une observation de MACKAY et une autre de WANNER et SIEBENMANN, où une leucocytose franche existait. Par contre, il est plus courant d'observer une leucopénie, tel notre cas n° 1 qui comportait 2 600 G. B., dont 6 % seulement de polynucléaires. Cette granulopénie serait assez fréquente et traduirait l'étouffement de la lignée myéloïde par le processus prolifératif.

La formule sanguine est souvent normale ; elle peut être inversée et comporter un pourcentage assez important d'éléments mononucléés. Parmi ceux-ci, dominent les cellules d'apparence

lymphoïde. WILDE et HILTZELBERGER ont insisté sur une monocytose assez fréquente. La constatation de plasmocytes, de cellules plasmocytoïdes ou de lymphocytes jeunes est enregistrée dans quelques cas.

Somme toute, l'aspect le plus caractéristique est celui d'une leucopénie avec prédominance des éléments lympho-monocytaires. Mais bien souvent, la formule est strictement normale.

— Plaquettes —

Renvoyant au chapitre de la diathèse hémorragique, nous rappelons simplement qu'une thrombopénie est parfois notée (deux cas sur nos sept observations), traduction probable, elle aussi, de l'envahissement médullaire. Très souvent, le nombre des plaquettes est normal. On a signalé dans cinq ou six cas une hyperplaquetteuse, mais qui semble labile et secondaire à des hémorragies. C'est ainsi que nous l'avons observée dans deux de nos cas (350 000 et plus).

MOELLE OSSEUSE.

Sans reprendre la description cytologique des éléments de la moelle, soulignons l'importance de l'examen de ce gîte électif de la prolifération. Sa participation est obligatoire pour poser le diagnostic.

Le plus souvent, la prolifération est diffuse, mais dans quelques cas, elle présente incontestablement un aspect « en foyers », ainsi que le signalent ZOLLINGER, OETTGEN, BRAUNSTEINER. Qui plus est, bien qu'en règle générale l'os compact soit respecté, il peut arriver que ces foyers, sortes de petites « tumeurs », érodent la corticale et apparaissent radiologiquement. Nous en ferons l'inventaire au chapitre des manifestations osseuses.

Comme le remarque KAPPELER, le plus souvent, les foyers ostéolytiques sont si petits qu'ils se situent en deçà du seuil de visibilité radiologique : l'histologie les met néanmoins en évidence, ainsi que le montre un document de ZOLLINGER.

De tels cas, incontestables, sont peu fréquents semble-t-il, mais il faut bien avouer que les études anatomiques sont incomplètes et que des documents plus nombreux révéleraient peut-être une plus grande fréquence des tumeurs ostéolytiques.

GANGLIONS LYMPHATIQUES.

Les adénopathies constituent un symptôme fréquent, mais non obligatoire. KAPPELER note leur présence dans onze cas sur vingt et un, et trois fois il s'agissait de masses assez volumineuses. D'autre part, sur un total de 126 cas dépouillés dans la littérature, il relève des adénopathies minimes dans 38 cas, et importantes dans deux cas. La proportion d'au moins 30 % des cas semble donc valable, du moins sur le plan clinique, car une atteinte histologique peut exister sans intumescence marquée. Quatre de nos sept malades en étaient porteurs, et l'un d'eux présentait des coulées mésentériques.

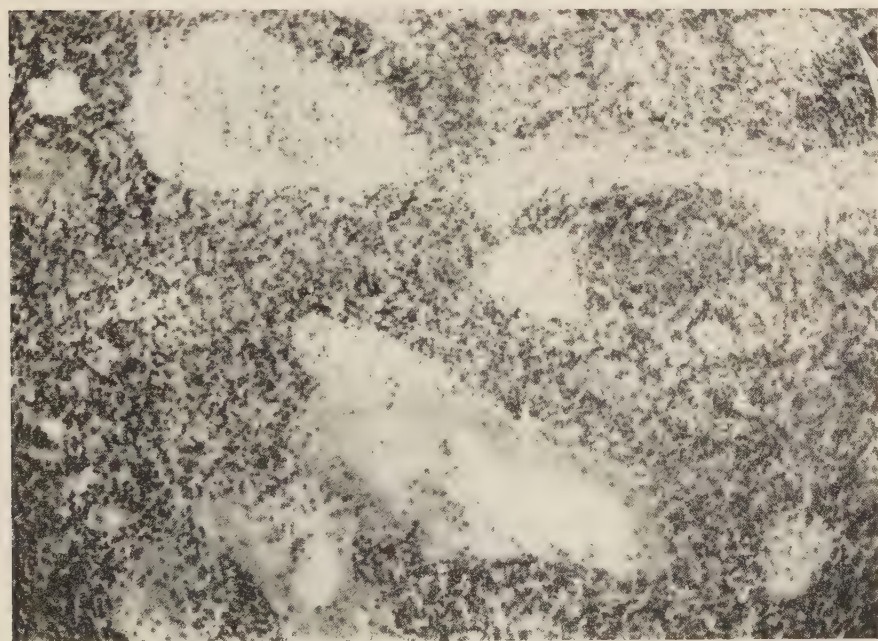


FIG. 6. — Ganglion. Légère hyperplasie réticulo-endothéliale des sinus et prolifération constituée par des éléments lymphoplasmocytaires.

Le plus souvent, ces ganglions sont de la taille d'une grosse noisette, ils sont mobiles, indolores, mous. Ils peuvent être trouvés dans tous les gîtes ganglionnaires périphériques les plus habituels, mais aussi médiastinaux (KANZOW) ou abdominaux (REVOL).

Les documents histologiques sont peu nombreux ; la plus importante étude est celle de ZOLLINGER dont les conclusions concordent avec les résultats des deux biopsies ganglionnaires que nous avons pu pratiquer : l'architecture du ganglion est plus ou moins bouleversée (fig. 6) ; LAYANI, LONG parlent d'une structure complètement remaniée ; le plus souvent, les follicules sont méconnaissables ; la capsule est souvent envahie et même débordée par la prolifération qui gagne les tissus graisseux ou cellulaires lâches adjacents (KANZOW, WANNER et SIEBENMANN, DALGARD, LENNERT, OETTGEN).

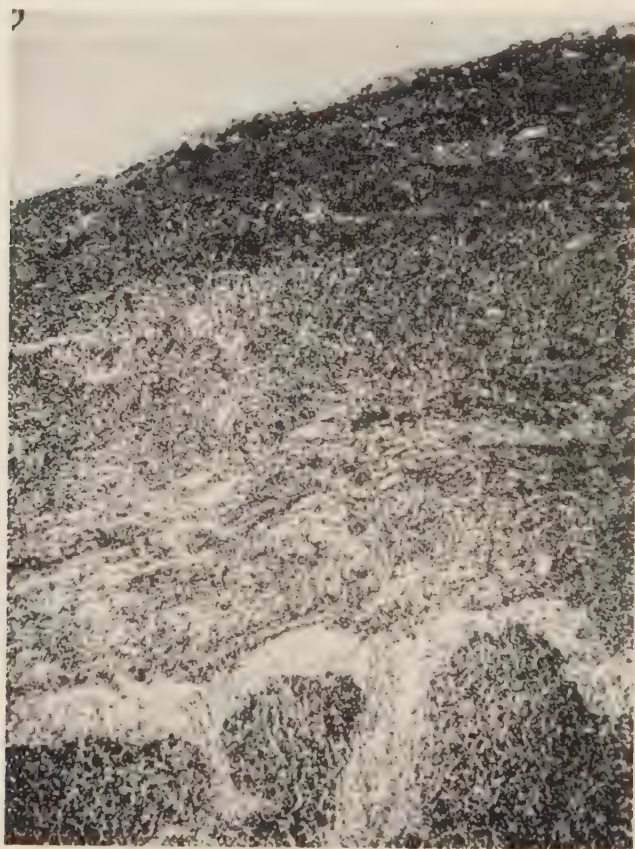


FIG. 7. — Ganglion. Architecture lymphoïde assez bien conservée, mais envahissement périganglionnaire par des éléments de type lymphocytaire en majorité.

Bien souvent, les anatomopathologistes évoquent une affection du type lympho- ou réticulosarcome, bien que manquent des critères cytologiques de malignité proprement dits.

Ceci était très net dans deux de nos cas. Les fibres réticulaires sont, en général, très augmentées et épaissies, traduisant une prolifération du réticulum local.

Enfin et surtout, on retrouve une prolifération cellulaire très intense qui comporte :

— des éléments plasmocytaires en assez grand nombre le plus souvent ;

— des éléments lymphoréticulaires en grande majorité, constituant la prolifération de base ;

— des mastocytes, dont ZOLLINGER constate la présence dans tous les cas.

Cette prolifération, selon le stade évolutif, est diffuse ou seulement en nappes. Des dépôts protidiques intracellulaires ont été décrits dans quelques cas et constituent un argument de plus en faveur de la théorie sécrétoire (KANZOW). Ainsi, nous retrouvons, au niveau du tissu lymphatique, une *prolifération du réticulum et de ses dérivés*, prolifération qui, sans avoir de caractères cytologiques évidents de malignité, manifeste néanmoins une *tendance envahissante*, considérée par les anatomopathologistes comme un élément de malignité (fig. 7). Certes, il existe aussi des stades de prolifération discrète, et ZOLLINGER lui-même, dans certains cas, n'observe que de minimes remaniements.

RATE.

Une splénomégalie apparaît fréquemment au cours de l'évolution. KAPPELER, dans sa statistique, la rencontre onze fois sur vingt et un cas, dont deux fois avec un poids supérieur à 500 grammes. Dans sa revue de 126 cas, KAPPELER enregistre une splénomégalie dans 56 cas dont dix-sept fois avec augmentation importante de volume. Nous ne l'avons trouvée que trois fois sur nos sept cas, et il ne s'agissait que d'une splénomégalie modérée. L'hypertrophie modérée correspond à la majorité des cas, mais de très grosses splénomégalies sont connues, le cas de LONG par exemple (3 kg), celui d'ASCENZI (4 kg).

L'étude histologique est très délicate, car bien souvent les pièces anatomiques sont mal conservées. De plus, l'aspect histologique est moins évocateur qu'au niveau des autres organes.

Les anomalies sont de degré variable : en général petits foyers infiltratifs épars, en îlots qui entourent avec prédilection

les petites artérioles et remplacent les follicules ; exceptionnellement, envahissement diffus par le processus prolifératif (WANNER et SIEBENMANN).

La prolifération est constituée de cellules lymphoréticulaires et de plasmocytes ; un certain pourcentage de cellules réticulaires, des mastocytes souvent en proportion anormale, complètent le tableau.

Dans tous les cas, ZOLLINGER a constaté dans la pulpe rouge un nombre important de sidérophages. Parfois, on rencontre de discrets foyers de métaplasie sanguine.

FOIE.

Une hépatomégalie importante est rare, puisque KAPPELER ne la relève que trois fois parmi ses vingt et un cas et douze fois parmi les 126 observations dépouillées de la littérature.

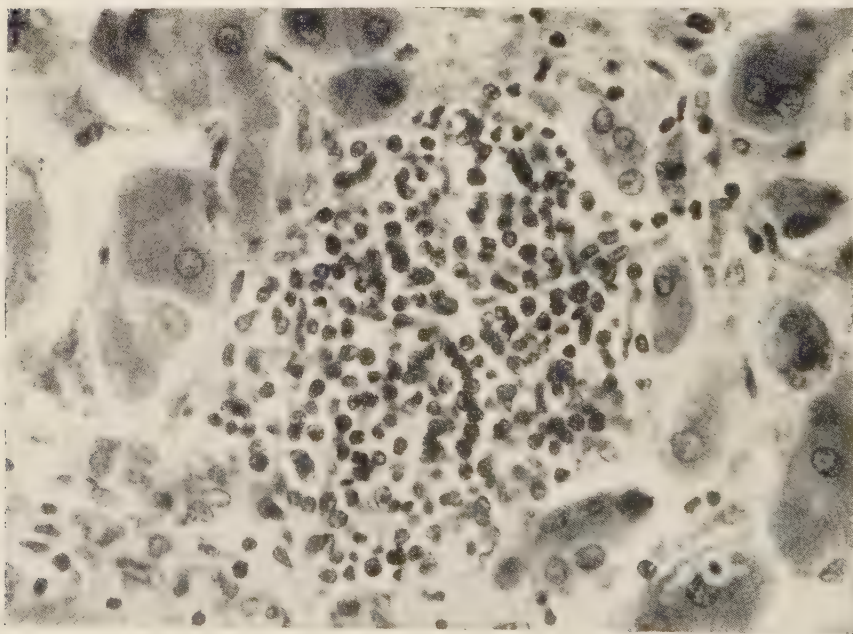


FIG. 8. — Foie. Infiltrat portal (espace porte de petit calibre) constitué par des éléments mononucléés, surtout lymphocytoïdes.

Mais souvent, on note une légère intumescence du foie (69 fois sur 126), de consistance généralement molle.

L'étude histologique a pu être pratiquée soit sur pièces d'autopsie, soit par ponction biopsique (OLMER) qui peut, d'ailleurs, être dangereuse, en raison du risque hémorragique.

On note ici aussi des lésions infiltratives variables dans leur extension : rarement, l'envahissement est diffus (cas 8 de KAPPELER) ; le plus souvent, ce sont des infiltrations nodulaires des espaces portes, de la capsule de Glisson ; parfois, un aspect « pseudomiliaire ». Nous avons noté de telles lésions dans le seul cas dont nous possédons une autopsie (fig. 8). Le type de la prolifération est fait ici encore d'éléments lymphoréticulaires et de plasmocytes.

L'hémosidérose peut être assez importante et, dans quelques cas, des foyers métaplasiques sangui-formateurs ont été décelés.

Enfin, WALDENSTRÖM et UEHLINGER ont pu mettre en évidence des lésions typiques d'amyloïdose.

L'hépatomégalie va le plus souvent de pair avec la splénomégalie, ainsi que le note KAPPELER.

AUTRES ORGANES.

Il s'agit là de faits moins bien connus, parce que les vérifications anatomiques sont rares. Nous avons pu, pour notre part, mettre en évidence des foyers de prolifération au niveau des reins, du myocarde, de l'hypoderme et du derme (en rapport avec une hématomie), du tube digestif et du mésentère, du pancréas. ZOLLINGER fait état de documents anatomiques, montrant des infiltrations du système nerveux, des méninges molles, du poumon, voire même dans un cas, des muscles, de l'ovaire, des surrénales. Les glandes parotides et lacrymales, et, dans une observation, l'hypophyse, peuvent être intéressées.

Au terme de cet inventaire, nous voyons que si la moelle osseuse montre les lésions les plus constantes et les plus intenses, il est possible de retrouver trace de la prolifération dans la plupart des organes, partout où existe du tissu réticulo-lymphoïde. Cette extrême diffusion impose la notion de « maladie de système ».

Le processus prolifératif est essentiellement lymphoréticulaire, comportant une proportion relativement réduite de cellules réticulaires ou plasmocytaires, la filiation de tous les éléments apparaissant fondamentalement réticulaire, d'après les opinions émises par WALDENSTRÖM lui-même au Congrès de Copenhague (1957).

Ces éléments possèdent une fonction sécrétoire qui leur est propre et qui aboutit à l'élaboration d'une macroglobuline.

III. — ESSAI D'INTERPRETATION.

Il ne convient pas d'aborder sous le seul angle de la cytologie la discussion concernant la nature même, *inflammatoire ou tumorale*, de l'affection, laquelle doit être jugée en fonction de l'ensemble des éléments cliniques, cytologiques et biologiques.

Néanmoins, nous pouvons dès à présent, sur le plan de la cytologie, élément majeur, confronter deux positions opposées :

1° *la théorie inflammatoire* de MALLARME, FAUVERT, HARTMANN, ORCEL et BOVIN, et de nombreux auteurs français : les anomalies rencontrées ne traduiraient « *qu'une stroma-réaction à point de départ réticulaire* » (MALLARME). Devant le tableau cytologique et anatomique, les auteurs « inclinent plutôt vers une maladie de type inflammatoire que vers une maladie maligne proche des leucoses ou de la maladie de KAHLER » ;

2° *la théorie tumorale* de ZOLLINGER, KAPPELER, DI GUGLIELMO et des auteurs de langue germanique en général, théorie qui compte beaucoup plus d'adeptes que la précédente, parmi lesquels WALDENSTRÖM lui-même, LENNERT, KANZOW, LELBACH, MACKAY, ABRAMS, DURET, REGNIERS, MATHIEU et coll. D'après ses 21 cas personnels et 126 observations scrupuleusement dépouillées de la littérature, KAPPELER la résume ainsi : « la maladie de WALDENSTRÖM constitue une maladie de système de l'appareil réticulo-lympho-endothélial, dans laquelle le mode de pullulement prend un caractère néoplasique et qui, pour ce motif, doit être distinguée des réticuloses réactives » et ce même auteur propose la définition de l'affection comme « une réticulomatose lymphoïdoplasmocellulaire avec un caractère néoplasique, qui se combine avec une paraprotéïnémie macroglobulinémique ».

De son côté, à la suite de ses études anatomiques, les plus importantes qui existent en ce domaine, ZOLLINGER estime que l'on doit « ranger les infiltrations organiques se trouvant à la base de la maladie de WALDENSTRÖM parmi les tumeurs », et il propose d'appeler cette affection « réticulomatose myélogène avec macroglobulinémie ». Il considère comme constantes de fines anomalies cytologiques : polymorphisme des noyaux, hyperchro-

masie, taille excessive des nucléoles, et occasionnellement mitoses et atypies.

En admettant même que ces « critères cytologiques de malignité » soient discutés, il est bien connu en cancérologie que nombre d'affections, dont le potentiel malin est incontesté, ne manifestent que des signes cytologiques peu évocateurs. Citons, entre autres, l'exemple de la leucose lymphoïde, principalement dans ses formes dégradées, et celui de la plupart des myélomes typiquement plasmocytaires.

Le processus prolifératif de la maladie est extrêmement diffus, envahissant, débordant la capsule des ganglions ; il évoque un processus sarcomateux. Et nous avons signalé que, si des lésions radiologiques osseuses ne sont visibles que dans de rares observations, l'histologie décèle dans un certain nombre de cas des véritables « foyers ostéolytiques » de prolifération, tout à fait comparables à ceux du myélome, quoique moins intenses. Ce sont là des critères de malignité incontestables que ne revêt jamais une affection purement inflammatoire et qui ne peuvent manquer d'impressionner, quoique rencontrés seulement dans un nombre limité d'observations.

Le clinicien, quant à lui, ne peut s'empêcher de considérer la maladie de WALDENSTRÖM comme un mal tenace, inaccessible à la thérapeutique, se traduisant par une prolifération multifocale et aboutissant tôt ou tard à la mort. Peut-être cette maladie se trouve-t-elle placée tout en bas de l'échelle des processus malins.

Sans préjuger encore des arguments que vont nous apporter le contexte humoral, les similitudes des lésions des grands appareils au cours des diverses dysglobulinémies, ainsi que la connaissance des quelques cas frontières entre la maladie de WALDENSTRÖM et des affections malignes incontestables, en particulier le myélome, nous n'hésitons pas à marquer dès maintenant notre préférence pour la théorie tumorale.

En conclusion, à la lumière des données anatomiques et cytologiques, nous estimons pouvoir considérer la maladie de WALDENSTRÖM comme une maladie de système, caractérisée par une prolifération réticulaire diffuse et envahissante. L'élément le plus représentatif et dominant de cette prolifération est la cellule lympho-réticulaire de ROHR. Mais d'autres formes ou stades de différenciation de la cellule réticulaire sont sporadiquement représentés. Bien que chaque élément cellulaire, pris en soi, ne réponde qu'exceptionnellement aux critères de malignité, le caractère général de la prolifération, sa tendance lentement, mais

puissamment infiltrative et envahissante, parfois même destructive, plaident en faveur de la nature néoplasique de l'affection et de son rapprochement avec le myélome multiple, dans un cadre des « réticulomatoses myélogènes avec dysglobulinémie ». Il s'agit toutefois d'une malignité atténuée, limite, et l'on conçoit que celle-ci ait pu être contestée.

HEMOGRAMMES

	G. R.	Hb %	V. G.	G. B.	P. N.	P. B.	P. E.	Lympho	MM.	M.	Plasmo.
Cas 1	2,920 000	66	0,81	2 600	5	0	1	45	3	45	
Cas 2	4 600 000	50	1,10	5 000	46	0	1	40	2	11	
Cas 3	1 290 000	45	1	5 700	30	0	2	57	2	9	
Cas 4	3 380 000	96	1	4 600	63	0	8	19	3	7	
Cas 5	3 540 000		0,96	5 000	54	0	8	34	0	4	
Cas 6	2 660 000		0,99	4 600	63	0	0	25	5	7	
Cas 7	3 600 000	72	1	7 400	40	0	23	27	2	8	

MYELOGRAMMES

	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5	Cas 6	Cas 7
Myéloblastes	0	0	0,5	0	1	1	0
Promyélocytes	1	0	0,5	0,5	1	3	1
Myélocytes N	9	0	1,5	1,5	17	13	16
» B	0	0	0	0	0	0	0
» E	0,5	0	0	0	3	0,5	2
Polynucléaires N ..	6	1	8,5	13,5	13	9	17
» B ..	0	0	0	0	0	0	0
» E ..	1	0	0,5	3,5	1	1	8
Proérythroblastes .	0,5	0,5	0,5	0	1	1	0
Erythro. Baso.	0,5	0	0,5	0,5	2	3	2
» Polychrom.	2	0	1,5	1,5	7	9,5	9
» Orthochro.	1,5	1	2,5	2	3	3,5	7
Lymphoblastes ...	0	0	1,5	0,5	0	0	0
Prolymphocytes ..	0,5	2	0,5	1	0	0	0
Lymphocytes	69	92	76	65	13	44	19
Moyens Mono.	1	0	2	4,5	0	1	4
Mononucléaires ...	1	0	1	2,5	0	0	0
Plasmocytes	1	0,5	1	0	4	2,5	4

SYNDROME HUMORAL

Les modifications humorales constituent l'un des éléments essentiels de la maladie, en vertu même de sa dénomination habituelle. Nous préférons d'ailleurs, pour notre part, parler de « maladie de WALDENSTRÖM », dont la macroglobulinémie est certes l'un des éléments les plus représentatifs, mais pas le seul ; en effet, redisons-le, le diagnostic doit être affirmé sur un ensemble clinique, anatomique et humoral. Cette appellation plus générale permettrait à notre sens de bien mettre en relief que la macroglobulinémie n'est pas toute la maladie et surtout qu'une macroglobulinémie peut s'observer en dehors de la maladie de WALDENSTRÖM ; la connaissance de macroglobulinémies au cours d'affections différentes ne s'oppose d'ailleurs absolument pas à la réalité, à la particularité nosologique de l'entité nouvelle révélée par WALDENSTRÖM, même si des techniques très fines arrivent à prouver que cette macroglobuline n'a pas de propriétés particulières, de spécificité, qui permettraient d'établir une distinction entre « macroglobulinémie maladie » et macroglobulinémies dites « symptomatiques ». Or, ce point est encore mouvant et fait l'objet de nombreuses polémiques : nous nous contenterons donc d'exposer aussi clairement que possible les différentes conceptions dans ce chapitre en pleine évolution. Mais nous voudrions insister sur un point général : quelle que soit la théorie adoptée, spécificité ou non spécificité de la macroglobulinémie de la maladie de WALDENSTRÖM, on ne saurait, en vertu de ces seuls arguments biochimiques, nier ou affirmer l'existence de cette affection en tant qu'entité. Nous ne pensons pas non plus que sur ces seuls arguments puisse être prôné ou rejeté un rapprochement avec des affections qui présentent quelque similitude clinique et anatomique, comme la maladie de KAHLER entre autres. Répétons que dans la discussion nosologique, il faudra reconsidérer l'affection globalement.

— Les immunoélectrophorèses et ultracentrifugations chez nos malades ont été réalisées par MM. BURTIN (du Service de Chimie microbienne du Professeur GRABAR, Institut Pasteur), SLIZEWICZ (Institut Pasteur), et WIEDEMANN (Laboratoire Sandoz, Bâle), que nous tenons à remercier très vivement.

Le syndrome humoral de la maladie de WALDENSTRÖM comporte, si l'on essaie de classer les diverses manifestations :

- 1° un trouble majeur : la macroglobulinémie ;
- 2° des troubles secondaires : les réactions de labilité du sérum ;
- 3° des stigmates accessoires.

I. — TROUBLE MAJEUR : LA MACROGLOBULINEMIE.

Si nous voulons donner une définition générale de ce qu'est la macroglobulinémie, nous ne pouvons mieux faire que de rappeler que le terme même est de PEDERSEN et qu'il définit « une fraction globulinique de poids moléculaire élevé ». Le sérum humain normal comporte deux fractions très minimes de macroglobulines qui se situent en α_2 et β_2 . Au cours de la maladie décrite par WALDENSTRÖM, une, voire plusieurs macroglobulines sont présentes en quantité importante dans le sérum. Mais, on a pu également mettre en évidence la macroglobuline dans des épanchements pleuraux, péricardiques, dans le liquide céphalo-rachidien, et même dans le liquide de la vésicule provoquée par la cantharide. Enfin KAPPELER a pu la déceler au niveau des adénopathies, après examen d'un suc obtenu par broyat. Parmi les procédés permettant de reconnaître la macroglobuline, nous pouvons distinguer :

- 1° des procédés de dépistage ;
- 2° des procédés d'identification ;
- 3° des procédés d'analyse chimique fine.

PROCÉDÉS DE DÉPISTAGE.

Les réactions de labilité colloïdale du sérum constituent d'excellents indices pouvant amener la découverte d'une macroglobuline. Ces phénomènes seront traités par la suite. Le dosage des protides totaux et l'électrophorèse constituent les deux premières étapes indispensables du diagnostic.

A. — Protéïnémie totale

Le taux des protides totaux peut rester normal, mais bien souvent il est augmenté de même que dans le myélome multiple ;

le chiffre record de 161 g pour mille a été enregistré par SEHON. Plus souvent, on note une hyperprotéïnémie entre 90 et 120 g pour mille, ainsi que nous le constatons dans plusieurs de nos cas.

B. — *Electrophorèse*

Les difficultés techniques que l'on rencontre à réaliser en peu de temps de nombreuses électrophorèses en milieu liquide, selon TISELIUS, voire avec l'appareil de KERN ou en gel d'amidon de haut pouvoir sélectif (FINE, CREYSSEL et MOREL), font que les

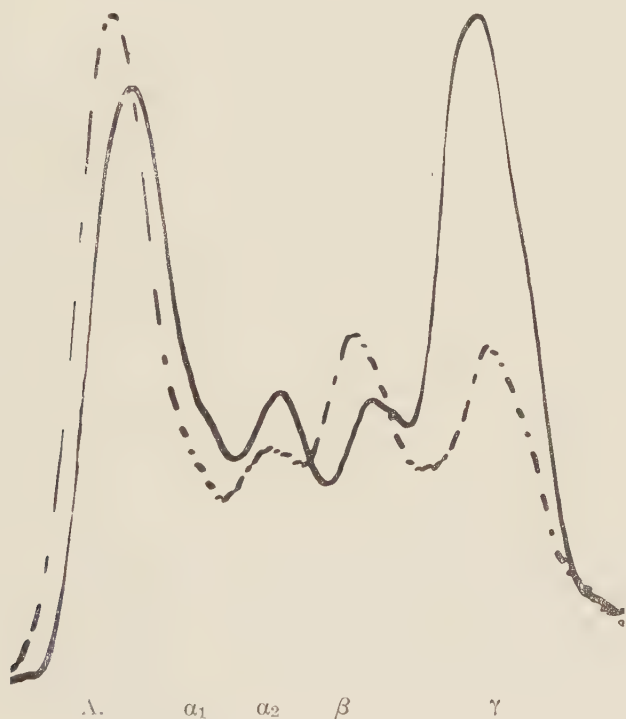


FIG. 9. — Electrophorèse sur papier. Tracé photométrique (observation n° 1). Pic de globuline anormale au niveau des gamma. Baisse relative de l'albumine. (En pointillé, électrophorégramme de sérum témoin normal).

exigences des investigations multiples et rapides ont conduit les grands centres biologiques de diagnostic à utiliser avant tout l'électrophorèse sur papier. Méthode imprécise, elle ne s'en montre pas moins d'un incontestable intérêt quant au dépistage : la

constatation sur la bande de papier d'une tache ramassée, homogène, dense, fait présumer l'existence d'une anomalie majeure. Sur le tracé photométrique, elle se traduit par un pic élané de base étroite et de sommet pointu correspondant à ce qu'APITZ appelait autrefois une « paraprotéinémie » ; on sait toutefois avec quelle prudence il convient de faire usage de ce terme (fig. 9).

Ce pic, encore appelé « M. GRADIENT » (KAPPELERJ, peut se situer différemment dans sa migration électrophorétique. Souvent, il occupe une position intermédiaire entre les bêta et les gamma globulines. Afin d'éviter toute confusion terminologique, nous signalerons que la position intermédiaire entre bêta et gamma globulines a été diversement désignée : $\beta 2$ le plus souvent pour les auteurs français, mais aussi ξ par analogie avec les ξ myélomes, et enfin position φ utilisée par KAPPELER.

Très souvent (11 cas sur 21 de KAPPELER et selon lui 75 cas de la littérature), la fraction macroglobulinémique se situe dans la zone de migration des gamma-globulines.

Parfois une migration différente a été notée : toujours selon KAPPELER, une fois dans la zone des $\alpha 2$ globulines, et douze fois dans celle des $\beta 1$.

Dans de rares cas un pic à deux sommets a pu être enregistré : deux cas de KAPPELER, trois cas de la littérature (JIM, MACKAY).

Comme le souligne KAPPELER, on n'observe de telles taches sur papier ou de tels pics sur le tracé photométrique qu'au cours d'affections telles que macroglobulinémies, myélomes ou dysglobulinémies majeures. La traduction d'une macroglobulinémie symptomatique n'est généralement pas aussi franche et paraît souvent noyée dans d'autres anomalies globuliniques ; c'est par l'ultracentrifugation ou l'immunoélectrophorèse seulement que l'on apprend, parfois avec surprise, la présence de ces macroglobulinémies accessoires. L'exemple le plus évocateur est celui de certaines cirrhoses au cours desquelles l'électrophorèse simple décèle une baisse de l'albumine et une augmentation de toutes les globulines : rien ne laisse présumer une macroglobulinémie qu'une ultracentrifugation va pourtant parfois révéler.

Il est vrai que ce fait peut comporter des exceptions, ce qui justifie que l'électrophorèse simple n'ait qu'une valeur d'orientation.

La teneur en macroglobulines est variable, elle oscille en général entre 30 et 60 % (KAPPELER), mais on connaît des pourcentages de 70 à 80 %.

Enfin, l'électrophorèse va révéler très souvent une baisse de l'albumine, parfois très importante, le plus souvent modérée, dont le rôle sera invoqué dans la genèse d'œdème et d'épanchements.

Tels sont les renseignements apportés par ces examens qui sont entrés dans la pratique courante. Ils ne permettent pas de poser le diagnostic, mais ils présentent néanmoins un très grand avantage : celui d'orienter vers un groupe très restreint de maladies qui comporte essentiellement le myélome multiple, la macroglobulinémie et quelques dysglobulinémies majeures, au cours de processus néoplasiques en particulier. Si l'on rapproche de ces éléments les constatations cliniques et cytologiques, le clinicien peut en général présumer le diagnostic, comme ce fut le cas pour la plupart de nos malades, et demander à ce moment les critères d'identification.

PROCÉDÉS D'IDENTIFICATION.

Ils sont deux : ultracentrifugation et immunoélectrophorèse.

A. — *L'ultracentrifugation*

Nous n'envisagerons pas ici les conditions mêmes de l'examen, ni les problèmes techniques proprement dits. L'appareil utilisé est en général l'ultracentrifugeuse Spinco, modèle analytique E.

Les conditions requises sont les suivantes :

- une température de 20° centigrade ;
- une vitesse de l'ordre de 50 000 tours/minute ;
- un champ centrifuge moyen de 250 000 g.

On procède en général par dilutions successives pour chacune desquelles est calculée une vitesse de sédimentation des constituants. C'est par extrapolation à la dilution infinie que sont calculées les constantes de sédimentation, exprimées en unités Svedberg. Un calcul simple permet d'établir le poids moléculaire des différents constituants.

L'ultracentrifugation d'un sérum humain normal permet de déceler trois ordres de constituants, dont les constantes sont les suivantes :

a) 4,2 à 4,5 S, ce qui correspond à un poids moléculaire voisin de 60 000 représentant l'albumine ;

b) 6,5 à 7 S : poids moléculaires 150 000 à 300 000 correspondant aux globulines ;

c) 14 à 20 S (HARTMANN) : poids moléculaire aux alentours de 1 000 000, correspondant à une très faible fraction (2,3 à 4 % selon WALDENSTRÖM) de macroglobuline se situant en $\alpha 2$ et $\beta 2$.

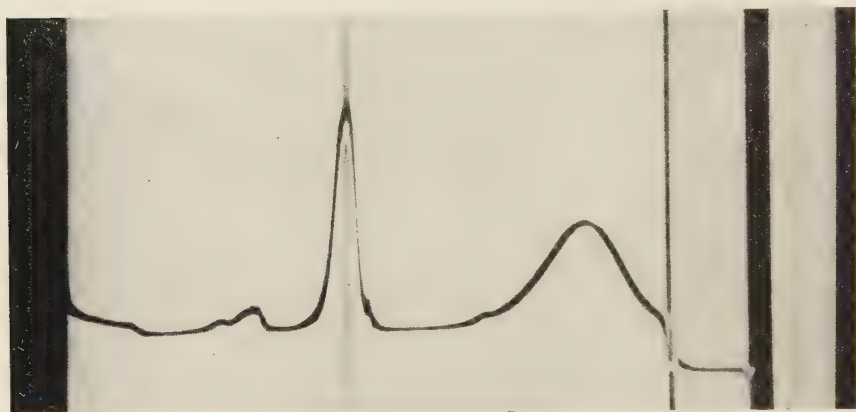


FIG. 10. — Diagramme d'ultracentrifugation de maladie de WALDENSTRÖM
(Dr WIEDEMANN)

(Observation n° 2) — $M_1 = 17,6$
 $M_2 = 23,7$

En cas de maladie de WALDENSTRÖM, l'ultracentrifugation va révéler l'existence d'un composant lourd (fig. 10), en proportion supérieure à 10 %. Mais sur ces deux points, on observe d'importantes variations :

a) la proportion de macroglobuline oscille généralement entre 15 et 50 %, elle peut être supérieure (70 - 90 % QUATTRIN), ou inférieure ;

b) le taux de macroglobuline peut varier en cours d'évolution (un cas de KAPPELER) jusqu'à disparition transitoire, ce qui peut s'expliquer à la lumière d'expériences récentes : BLOCH, PRASAD et ANASTASI ont pu observer une telle variation sous l'action d'un traitement par pénicillamine ; DEUTSCH et MORTON ont pu « in vitro » dissocier la macroglobulinémie à l'aide d'acides aminés soufrés, en éléments de constante 6 S ;

c) le chiffre de constante exigé pour parler de « macroglobuline » est variable et s'étage de 11 S (WALDENSTRÖM) à 32 S (REGNIERS) d'autant que la dilution du sérum employée fait varier la constante. Essayant d'établir un chiffre minimum, KAPPELER propose 12 S, mais ce chiffre n'est donné qu'à titre d'indication, des cas probants sur le plan cytologique pouvant s'accompagner de chiffres inférieurs, au moins temporairement ;

d) enfin il faut signaler que la macroglobuline n'est le plus souvent pas une fraction unique ; cependant, en général, une fraction domine toutes les autres en importance.

B. — *L'immunoélectrophorèse : principes et techniques*

Cette technique associe les avantages de l'électrophorèse et de l'immunochimie.

Ici encore nous ne faisons qu'ébaucher très schématiquement le principe général de la méthode et signaler les diverses techniques utilisées.

Si l'on injecte des protéines hétérogènes à un animal, il réagit par la formation de substances ayant la propriété de se combiner spécifiquement avec celles que l'on a injectées. L'antigène provoquant l'élaboration de l'anticorps, on obtient un « immunosérum » spécifique. OUDIN et surtout OUCHTERLONY, en mettant au point des méthodes de diffusion en milieu gélifié, ont permis une étude qualitative des réactions de précipitation entre antigène et anticorps.

La technique d'OUCHTERLONY consiste à faire diffuser l'antigène et l'anticorps déposés chacun dans une cupule creusée dans la gélose à 2 % que l'on aura coulée dans une boîte de Pétri. Un trait de précipitation se produit au point de rencontre des deux substances diffusibles. S'il existe plusieurs déterminants antigéniques, on observe plusieurs traits de précipitation. Enfin, la méthode d'OUCHTERLONY permet de comparer plusieurs antigènes en plaçant l'immunosérum dans un réservoir équidistant des autres. La multiplicité des antigènes impose néanmoins des limites à cette méthode, les résultats devenant ininterprétables.

« L'immunoélectrophorèse est la combinaison sur un même plaque de gélose, d'une séparation électrophorétique des antigènes avec une précipitation spécifique au moyen d'un immunosérum » (SCHEIDEGGER).

On pratiquera donc d'abord une électrophorèse sur gélose de la substance déposée dans le réservoir de départ, puis on placera dans une fente parallèle au sens de la migration électrophorétique

l'immunsérum qui va diffuser radiairement à la rencontre de l'antigène. Chaque antigène forme au niveau du lieu de rencontre un précipité de forme arquée. La technique décrite par GRABAR et WILLIAMS utilise des plaques de grande dimension (13×18 cm) et nécessite une certaine quantité de matière première, immunsérum et antigène. SCHEIDEGGER a mis au point une microméthode plus économique qui s'effectue sur la surface d'une lame porte-objet banale de microscope (76×26 mm).

Application à la maladie de WALDENSTRÖM :

La technique pourra être effectuée avec divers immunsérums dont les plus utiles, dans les cas particuliers, sont le sérum antihumain complet normal, ce même sérum épuisé quant à son activité anti- γ , et, lorsqu'on a pu isoler la macroglobuline et l'injecter à l'animal, l'immunsérum antimacroglobuline. Enfin, l'emploi de sérum anti-gamma-globuline permet une confrontation intéressante.

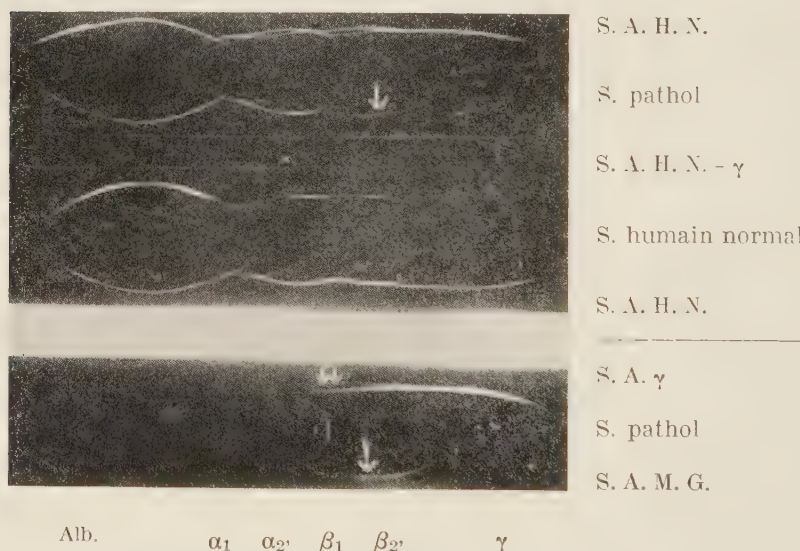


FIG. 11. — Immunoélectrophorèse du sérum (Dr BURTIN)
(Observation n° 1)

SAHN = sérum antihumain normal — SA γ = sérum anti- γ -globuline

SAHN- γ = sérum antihumain dont l'activité anti- γ a été épuisée.

S.A.M.G. = sérum antimacroglobuline.

- trait de précipitation dense, réalisant une ébauche de double courbure, dans la zone des bêta. Ce trait est celui de la bêta 2 M globuline ($\downarrow$) ;
- diminution de la bêta 2 A globuline ;
- présence de gamma globulines anormales ($\downarrow\downarrow$).

Selon BURTIN, HARTMANN et coll., un immunsérum de cheval antihumain normal est capable de révéler la présence de macroglobulines de sujets atteints de maladie de WALDENSTRÖM.

L'interprétation des traits de précipitation observés est extrêmement délicate. Parfois, il y a précipitation juste en arrière du réservoir de départ. Le plus souvent, on constate des anomalies d'une $\beta 2$ globuline : l'aspect le plus typique, selon BURTIN, « semble être un trait de précipitation important à deux renforcements, l'un au niveau du réservoir de départ ou juste en arrière, l'autre nettement plus lent. Parfois, il n'y a que le deuxième renforcement. En outre, on peut constater parfois des modifications des gamma globulines sous forme d'un trait supplémentaire traduisant l'existence d'une gamma globuline anormale (fig. 41).

La question de la spécificité antigénique :

Les choses sont en fait beaucoup plus complexes, et toute la discussion tourne autour de la question d'une éventuelle spécificité immunologique de la macroglobuline. Autrement dit, l'immuno-électrophorèse pourra-t-elle différencier d'une part une macroglobulinémie particulière à la maladie de WALDENSTRÖM, d'autre part, une macroglobulinémie banale symptomatique, simple élévation de la fraction $\beta 2 M$ physiologique ?

Reprenons la succession chronologique des recherches :

HABICH et HASSIG, dès 1952, immunisent des lapins avec des sérums de sujets présentant une macroglobulinémie de WALDENSTRÖM, épuisent l'immunsérum obtenu par un sérum de sujet sain et obtiennent ainsi un sérum antimacroglobuline ; ce sérum ne précipite plus que les sérums de patients atteints de maladie de WALDENSTRÖM (par la méthode de précipitation en anneaux ou Ring-test). Ils concluent donc, en premier lieu, à une *spécificité de groupe* propre à cette affection.

Bien plus, ils mettent en évidence une fraction qui ne précipite qu'avec le sérum du patient ayant servi à immuniser le lapin. Il y a donc une spécificité individuelle, propre à chaque cas, et liée, d'après WEBER et HASSIG, à la protéine anormale.

KANZOW, SCHOLTAN confirment ces résultats et pensent que cette spécificité de la macroglobuline serait propre à la maladie de WALDENSTRÖM et la différencierait des macroglobulinémies symptomatiques.

Utilisant les techniques plus précises de diffusion en milieu gélifié de OUDIN et OUCHTERLONY, d'autres auteurs (WESTENDORF-BOERMA et MANDEMA) aboutissent aux mêmes conclusions.

Par contre, en 1956, DEUTSCH, MORTON et KRATOCHVIL démontrent que la macroglobuline de WALDENSTRÖM a une même composante antigénique que la petite fraction de macroglobuline physiologique. Ils n'en signalent pas moins une spécificité individuelle des macroglobulines pathologiques.

Puis BURTIN et HARTMANN, utilisant la technique de GRABAR, pensent que les sérums de sujets atteints de maladie de WALDENSTRÖM présentent une forte augmentation de la fraction β 2M des sérums normaux, sans aucune différence antigénique. En plus, BURTIN trouve dans un certain nombre de cas des anomalies des gamma-globulines et se demande s'il ne s'agit pas là du facteur responsable de la spécificité individuelle.

Actuellement, deux conceptions s'affrontent :

A) *Théorie de la spécificité*, selon les auteurs allemands (JAHNKE, SCHOLTAN, KANZOW), suisses (HABICH et HASSIG), hollandais (WESTENDORF-BOERMA) : le plus récent développement en est fourni par SCHEIDEGGER (mai 1958) qui a examiné, par technique de HABICH et HÄSSIG, 52 sérums de maladie de WALDENSTRÖM, réunissant ainsi personnellement le nombre le plus important de documents. Il n'a jamais trouvé cette technique en défaut, et ses conclusions peuvent se résumer ainsi :

1° Les macroglobulines pathologiques contiennent un déterminant antigénique qui est identique à la β 2M, conformément aux constatations de HARTMANN, BOIVIN et FAUVERT, de BURTIN, de RUGGIERI, de DI GUGLIELMO, de KORNGOLD ;

2° Ces macroglobulines ont une certaine communauté antigénique avec les gamma-globulines normales (en accord avec les données de DEUTSCH, MORTON, KRATOCHVIL, KORNGOLD). Ce fait est d'autant plus intéressant que DEUTSCH et MORTON ont pu dissocier les macroglobulines en composants de constante de sédimentation = 6 S ;

3° Grâce aux immunosérums antimacroglobuline, se confirme la *spécificité individuelle* de certains sérums pathologiques. Mais celle-ci est liée à la fraction à sédimentation rapide et non pas en relation avec une gamma-globuline anormale ;

4° Enfin, en plus de déterminant β 2M et des facteurs de spécificité individuelle, il existerait également des « *déterminants antigéniques de groupes* » pouvant simuler une spécificité de la

maladie. Mais leur existence, rendue très probable par les constatations de MANDEMA, WESTENDORF-BOERMA, n'est pas encore bien expliquée.

Pour SCHEIDEGGER, on serait donc en présence d'une paraprotéinémie au sens strict du mot, résultant d'élaboration de globulines atypiques, étrangères à l'organisme normal, analogues en ce point à celles que l'on décèle au cours du myélome multiple.

B) *Théorie de l'aspécificité*, selon l'école de GRABAR et BURTIN, de HARTMANN, FAUVERT et coll., la macroglobuline de la maladie de WALDENSTRÖM se caractérise avant tout par une augmentation d'une $\beta 2$ globuline ; de plus « à ce fait essentiel, il faut ajouter que certains travaux de l'école de GRABAR ont mis en évidence, par l'emploi d'immunsérums anti-gamma-globulines, des anomalies associées des gamma-globulines ».

Enfin les études immunologiques des mêmes auteurs montrent que le constituant de la maladie de WALDENSTRÖM, de constante 16 S, est antigéniquement identique à la $\beta 2M$ physiologique ou à celle, modérément augmentée, des syndromes inflammatoires.

Ceci plaiderait donc en faveur de la nature inflammatoire et non plus néoplasique de la maladie de WALDENSTRÖM, si tant est que le seul argument immuno-chimique ne soit pas trop fragile, car la cancérologie nous fournit maints exemples de processus tumoraux s'accompagnant d'exagération de sécrétions physiologiques. Aussi le caractère atypique ou normal des protéines élaborées ne saurait-il emporter la conviction en faveur de la nature néoplasique ou non de la maladie.

En définitive, dans l'état actuel de nos connaissances, l'immuno-électrophorèse ne semble pas susceptible de fournir au clinicien un partage entre macroglobulinémie essentielle et symptomatique. Il n'en reste pas moins que cette recherche représente une étape indispensable du diagnostic.

PROCÉDÉS D'ANALYSE PHYSICO-CHIMIQUE DE LA MACROGLOBULINE.

A. — *Méthode de relargage.*

Il s'agit d'une technique proposée par DERRIEN : on prépare une série de flacons contenant une solution saline de phosphate mono et dipotassique à des concentrations croissantes. On ajoute dans chaque flacon du sérum à étudier et on établit une courbe de solubilité des protéines en présence de sels neutres.

Cette technique a été utilisée par OLMER et par FIERE. Elle révèle le *manque d'homogénéité* des macroglobulines étudiées.

B. — KRATOCHVIL et DEUTSCH, étudiant la macroglobuline cristallisée, ont pu montrer l'existence de cinq composants et confirmer ainsi la *pluralité* des macroglobulines.

C. — DEUTSCH et MORTON ont observé la *réduction de la masse moléculaire* des macroglobulines pathologiques par traitement « in vitro » par des composés du type cystine. Ces auteurs pensent que les macroglobulines sont des agrégats de globulines de poids moléculaire de l'ordre de 160 000, pouvant exister dans un sérum humain normal. Le même phénomène est enregistré avec les macroglobulines physiologiques.

D. — Le *diamètre* des molécules « macroglobulines » a pu être mesuré, avec des chiffres de 160 à 200 Angström (GRÜMER, REGNIERS).

E. — La *composition chimique* de la macroglobuline précipitée par l'eau distillée et ainsi isolée, a été étudiée principalement par MANDEMA, PERNIS, WUHRMANN, ISLIKER, CREYSSEL et coll. FIERE dans sa thèse fait état de telles analyses dans trois cas et enregistre :

- des taux élevés de lysine et d'arginine, variables d'histidine ;
- pas de modifications notables des diacides ;
- un taux de proline légèrement diminué ;
- un taux de méthionine légèrement élevé.

MANDEMA et VAN DER SCHARF insistent surtout sur l'abaissement important du taux de *proline*.

ISLIKER, dans son étude récente, confirme cette notion et souligne que, à cette exception près, les macroglobulines pathologiques ont la même composition en acides aminés que les gammaglobulines normales.

F. — « La *composition glucidique* et la répartition moléculaire des oses et des osamines des macroglobulines est, par contre, très caractéristique » (BISERTE). Les macroglobulines sont très riches en glucides, mais ne se distinguent pas en cela des fractions physiologiques de sédimentation élevée. Les anomalies sont particulièrement marquées « en ce qui concerne la répartition du glucose et du mannose dans la copule glucidique » (BISERTE).

II. — TROUBLES SECONDAIRES : REACTIONS DE LABILITE DU SERUM.

La présence au niveau du sérum d'un constituant lourd va entraîner une labilité colloïdale du sérum qui se traduira à de nombreuses épreuves, parmi lesquelles certaines, de réalisation simple, constituent en clinique, des indices précieux d'orientation du diagnostic.

VITESSE DE SÉDIMENTATION.

Elle atteint des chiffres considérables, et c'est très fréquemment que l'on enregistre 140 à 150 mm au bout d'une heure. Mieux encore, c'est le plus souvent dans le premier quart d'heure que de tels chiffres sont atteints, d'où l'intérêt de fractionner la lecture des résultats. Insistons sur la valeur de cet examen qui, au lit même du malade, constitue un indice précieux. Quelques rares cas sont néanmoins connus où il était en défaut.

TEST DE SIA.

Il est basé sur la précipitation de l'euglobuline par l'eau distillée : cette réaction n'est donc pas spécifique de la macroglobulinémie, mais comporte néanmoins un intérêt certain en raison de sa grande simplicité : on observe, en laissant tomber une goutte de sérum dans de l'eau distillée, un précipité en « volutes de fumée ». SANDKUHLER a proposé un perfectionnement de cette méthode : il ajoute dix gouttes de sérum dans 10 ml d'eau distillée et observe l'apparition d'un trouble. Après chauffage à 140°, ce trouble persisterait ou même augmenterait dans les autres euglobulinémies. Il est bien évident que ce test à l'eau distillée est très imparfait et demande à être interprété avec réserve : il a pu être mis en défaut dans certains cas de macroglobulinémies, et on sait qu'il peut être franchement positif au cours d'autres dysglobulinémies.

LA FORMO-LEUCO-GEL RÉACTION.

Positive dans la plupart des cas, elle n'est pas spécifique puisqu'elle accompagne bien des dysglobulinémies, parasitaires en particulier. La technique en est simple : dans deux tubes à hémolyse, mettre 1 ml du sérum à examiner et deux gouttes de solution commerciale de formol neutralisé au point de virage du méthylorange. L'un des tubes est conservé à la température du laboratoire,

l'autre porté à l'étude à 37°. On fait la lecture après trois, dix, vingt-quatre, quarante-huit heures. La réaction est positive si la réaction franche est observée au moins dans le tube mis à 37° et dans le délai de quarante-huit heures.

Le degré variable de positivité est ainsi noté :

Gélification en moins de	16 h.	+++
»	24 h.	++
»	48 h.	+

(Technique de Milhaud).

LA BANDE DE WELTMANN.

C'est une réaction au chlorure de calcium. KAPPELER donne une certaine valeur à cette recherche de réalisation simple. Dans la macroglobulinémie, la bande de WELTMANN serait raccourcie, à l'inverse des myélomes (du moins dans les gamma ou ζ myélomes).

RÉACTION DE WUNDERLY.

Cette réaction au sulfate de cadmium est positive dans un certain nombre de cas : souvent pour WALDENSTRÖM, rarement pour QUATTRIN.

TESTS DE FLOCCULATION.

Ces tests, dits tests hépatiques (GROS, MAC LAGAN, HANGER) sont très souvent perturbés dans des proportions considérables. KAPPELER a noté que la réaction de TAKATA était anormale dans douze de ses cas.

FAUVERT a récemment insisté sur le rôle des macromolécules dans la genèse de ces « faux tests hépatiques ».

Nous avons, pour notre part, enregistré de telles variations de ces tests et nous avons de plus remarqué que, d'un jour à l'autre, les résultats pouvaient être fort différents chez un même malade.

RÉACTIONS DE FLOCCULATION ET DE FIXATION DU COMPLÉMENT.

Elles sont assez rarement positives l'une ou l'autre, cependant WALDENSTRÖM fait mention de tels cas. KAPPELER constata une fois un MEINICKE positif avec test de NELSON négatif.

AGGLUTINATIONS A FROID.

Les agglutinations à froid et plus souvent encore les « rouleaux-formations » spontanées aussitôt le prélèvement effectué, ou provoquées par contact avec la solution de HAYEM sont à mettre sur le compte de la labilité du sérum ; elles créent à l'hématologiste des difficultés lors de la numération globulaire.

VISCOSITÉ DU SÉRUM.

Elle a été très étudiée par WALDENSTRÖM lui-même et tout récemment par JAHNKE et coll. En règle générale, elle est en rapport avec l'augmentation de la protéinémie et avec la température. Les macroglobulines ont un indice de viscosité particulièrement élevé. Cet indice peut varier dans le temps et avec la température. Il n'est pas le même pour les diverses observations, ceci corrélativement avec les variations de la composition, confirmées par l'ultracentrifugation, des macroglobulines.

Nous avons regroupé tous ces éléments puisque leur mécanisme de production est le même et repose sur l'hyperviscosité et la labilité du sérum. Il convient de savoir interpréter les résultats « faussement positifs » et de ne leur donner qu'une valeur d'orientation dans l'établissement du diagnostic.

III. — *STIGMATES ACCESSOIRES.*

CRYOGLOBULINÉMIE.

Elle se caractérise par la présence de fractions globuliniques précipitées à froid et se redissolvant à la température ordinaire. Ce phénomène est à distinguer de la gélification au froid apparaissant également parfois au cours de la macroglobulinémie.

La cryoglobulinémie accompagne presque toujours une anomalie majeure des globulines ; c'est ainsi qu'on la rencontre au cours du myélome multiple et au cours d'augmentations massives de gamma-globulines normales (maladies parasitaires : Kala-Azar). On ne sait pas encore de manière précise s'il s'agit d'une propriété particulière qu'acquiert dans certaines conditions une globuline anormale, ou si la cryoglobulinémie correspond à une fraction de composition spéciale. Selon MANDEMA, la cryoglobuline contiendrait de l'hydroxyproline qui n'existe pas dans les protéines normales du sérum. La macroglobulinémie de WALDENSTRÖM peut s'accompagner de cryoglobulinémie qui explique alors

des manifestations cliniques spéciales, dermatologiques et vasomotrices, oculaires et nerveuses. KAPPELER relève une telle cryoglobulinémie dans 8 % des cas de la littérature et la note dans quatre de ses cas. L'une de nos sept observations présentait une cryoglobulinémie indiscutable.

MÉTABOLISME LIPIDIQUE.

J. BERNARD insistait déjà, en 1952, sur l'abaissement du taux du cholestérol total. Nous avons, pour notre part, confirmé cette notion dans presque toutes nos observations. Parallèlement, nous avons constaté assez souvent un taux peu important de lipides totaux et au lipidogramme une baisse des bêta lipoprotéines, la zone correspondant à la macroglobuline étant fortement soudanophile. Ce fait a été peu souvent étudié et les résultats enregistrés sont variables selon les auteurs. FIERE, dans quatre cas, n'a enregistré que des variations peu importantes.

Notre premier cas était extrêmement probant et tout à fait comparable à celui de REGNIERS.

GLUCOPROTÉINOGRAMME.

L'importance de cet examen a été soulignée par CREYSSSEL, REGNIERS et BISERTE. La zone occupée par la macroglobuline est très intensément P.A.S. positive, dans tous les cas où cet examen a pu être pratiqué.

WUNDERLY émettait l'hypothèse que des « glucides d'un poids moléculaire élevé joignent entre elles les molécules macroglobulinémiques ».

Selon FIERE, cet examen présente un très grand intérêt qui a permis, dans un de ses cas, de présumer la macroglobulinémie.

MÉTABOLISME PHOSPHO-CALCIQUE.

KAPPELER a tenté de faire une revue des résultats enregistrés dans ce domaine : une hypercalcémie a pu être enregistrée dans quelques cas (NOACH et AUFDERMAUR). Mais le plus souvent, il n'y a pas de modification importante.

Les phosphatases alcalines étaient augmentées dans deux cas de MANDEMA. Toutefois, il ne semble pas qu'il existe selon KAPPELER, un rapport entre le degré de la protéinémie ou l'existence de lésions squelettiques et la calcémie. Mais il ne s'agit encore que d'études parcellaires.

FER SÉRIQUE.

Tous les auteurs qui ont dosé le fer sérique ont noté un abaissement, important le plus souvent. KAPPELER a montré que cette diminution évoluait en rapport avec la quantité d'hémoglobine et relevait vraisemblablement d'une carence martiale, à la suite des spoliations sanguines peu importantes, mais répétées.

Nous avons enregistré, pour notre part, des taux extrêmement bas et nous nous sommes demandés si, en plus du facteur carentiel, n'existerait pas un trouble du support protéique à la faveur du bouleversement profond des globulines. Ceci n'est évidemment qu'une hypothèse. Dans de très rares cas comportant une anémie hémolytique, le fer sérique a pu être trouvé augmenté.

**

Au terme de cette étude du syndrome humoral, nous souscrivons volontiers à la conclusion pessimiste de KAPPELER : « Le syndrome humoral macroglobulinémie, si paradoxal que cela puisse paraître, doit être considéré comme le maillon le plus faible dans la chaîne causale et diagnostique de la maladie de WALDENSTRÖM ». Les données cytologiques apparaissent beaucoup plus solides et constituent l'élément indispensable au diagnostic.

Certes, on ne peut se passer d'un diagramme d'ultracentrifugation et d'une étude immunoélectrophorétique pour affirmer la maladie de WALDENSTRÖM, mais on ne peut, en aucun cas, baser son diagnostic sur ces seuls éléments. Il paraît encore plus hasardeux d'entreprendre des interprétations nosologiques sur ces données prises isolément, d'autant plus qu'il s'agit encore d'un terrain essentiellement mouvant.

DIATHESE HEMORRAGIQUE

En 1952, J. BERNARD, S. INCEMAN, M. ZARA et D. CHRISTOL attirèrent l'attention des hématologistes sur ce qu'ils dénommaient la « dysglobulinémie maligne hémorragipare », caractérisée par des altérations variables tantôt de type hémogénique, tantôt de type hémophiloïde de mécanisme obscur, mais se rattachant à des altérations des protides plasmatiques susceptibles d'être groupées sous le titre de dysglobulinémies : cette dénomination englobe le myélome multiple, les cryoglobulinémies, la purpura hyperglobulinémique de WALDENSTRÖM, la macroglobulinémie de WALDENSTRÖM et les dysprotéinémies atypiques. Un tel rapprochement n'est nullement artificiel, mais correspond dans de nombreux domaines à une parenté des signes cliniques, des interprétations physiopathologiques, et peut avoir une réelle portée nosologique.

En présence de la diathèse hémorragipare, cette communauté s'impose également à l'esprit du clinicien qui observe les mêmes manifestations chez les malades porteurs de dysglobulinémies. Mais le processus physiopathogénique par lequel s'explique la tendance hémorragique est encore bien loin d'être ramené à un commun dénominateur, peut-être pour la simple raison que celui-ci n'existe pas et que des processus multiples, agissant à divers échelons, en sont responsables. Nous voudrions apporter à cette question délicate des documents, dont certains sont malheureusement incomplets, que nous avons pu recueillir dans sept observations de macroglobulinémie de WALDENSTRÖM. Nous tenterons ensuite de faire un relevé aussi complet que possible des anomalies décelées dans les cas de macroglobulinémie rapportés dans la littérature.

Nous serons ainsi amenés à étendre la discussion aux dysglobulinémies en général, car, comme nous le verrons, les problèmes sont les mêmes, ainsi que les difficultés d'ailleurs.

I. — *CONSTATATIONS ENREGISTREES DANS NOS OBSERVATIONS.*

SYMPTOMES CLINIQUES.

C'est dans cinq cas sur sept que les malades ont été amenés à consulter pour des hémorragies diverses, qui furent l'incident révélateur de la maladie. Un seul malade reste indemne de toute

hémorragie jusqu'à présent. Le septième ne manifeste sa tendance hémorragipare qu'au fond d'œil, et ceci transitoirement. Cette proportion de six malades touchés sur sept montre d'emblée la fréquence du processus hémorragique.

Quant à ses localisations multiples, il s'est agi d'épistaxis cinq fois, de gingivorragies une fois, de rectorragies deux fois, d'hématuries une fois, d'hémorragies du fond d'œil deux fois, de purpura ou d'écchymoses deux fois.

La fréquence des épistaxis doit, à notre avis, attirer l'attention des oto-rhino-laryngologistes. La consultation d'O.R.L. de l'hôpital central de Nancy, sous la direction du Pr. GRIMAUD, ayant bien voulu nous signaler tout malade âgé de plus de 50 ans, sujet à des épistaxis ou gingivorragies récidivantes qui ne faisaient pas leur preuve, nous avons pu dépister ainsi un myélome multiple, un purpura hyperglobulinémique, une macroglobulinémie et diverses dysglobulinémies non encore étiquetées.

L'ophtalmologiste lui aussi peut orienter le diagnostic en présence d'hémorragies du fond de l'œil, surtout lorsqu'elles ne représentent qu'un élément de ce que l'on peut appeler avec BERNAUD-KOETZ le « fond d'œil dysprotéïnémique » ; celui-ci est suffisamment évocateur pour le spécialiste averti, consulté pour baisse de l'acuité visuelle.

Enfin, de nos sept cas, une autre notion se dégage : si les hémorragies manquent rarement, c'est à condition d'assister à une longue évolution : chez deux de nos malades, suivis depuis huit ans, elles sont enregistrées passagèrement à un moment ou à l'autre.

ETUDE DE LA DIATHÈSE.

Nos observations ont été étudiées de manière inégale, et dans plusieurs cas les bilans d'hémostase sont incomplets. Nous les avons résumés en un tableau récapitulatif (p. 74).

Le chiffre des plaquettes a été contrôlé cinq fois, et nous ne notons une thrombopénie à 86 000 qu'une seule fois. Deux fois, ce chiffre se situe entre 100 000 et 130 000 ; enfin, dans deux cas, on trouve une nette hyperplaquettose (350 000 et 620 000). Seul le malade thrombopénique (observation 3), parmi les quatre malades observés à ce point de vue, montre un signe du lacet ou de la ventouse positif et un temps de saignement très légèrement allongé.

	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5	Cas 6	Cas 7
Taux de prothrombine Examens successifs ..	34 % 55 % 50 % 70 %	42 % 65 % 70 % 55 % 55 %	80 % 400 % 85 %	65 %	48 % (a) 65 % 60 % 80 %	70 % 60 % 60 %	100 % 70 %
Tests de tolérance à l'héparine (1 unité)	20'/12' 44'30'/12' 17'30'/42'	24'30'/12' 24'/12' 30'/42'30' 45'30'/12' 17'15'/10'	49'/13' 22'/11'30'	30'/10'30	24'15'/11' 23'/12' 15'/12' 5'/9'	17'30'/10' 46'/13' 15'30'/9'	13'30'/10' 14'30'/12'
Temps de coagulation (Lee et White)		8'30	10'30			1'	5' 0
Fibrine g/litre	6.46	3.14	3.44			5.60	
Temps de S.			9' ++			5'30 négatif	
Signe de la ventouse..						350 000	620 000
Plaquettes	100 000	138 000	86 000				
Consommation prothrombine		Nle 3'	Nle 60'			Nle 3'	Nle

Le test de tolérance à l'héparine nous a paru très intéressant, en tant que sensibilisant un trouble que le simple temps de coagulation, selon la technique de LEE et WHITE, ne révélait pas. En effet, dans tous nos cas, ce test est perturbé et dans six cas sur sept, il l'est de façon importante. Il faut d'ailleurs noter que, selon les examens, cette perturbation est variable, mais toujours appréciable.

Le taux de fibrinémie, mesuré quatre fois, s'avère un peu abaissé dans la moitié des cas.

Le temps de QUICK n'est normal que dans deux cas sur sept. Dans les cinq autres cas, il est notablement allongé ; cette altération est d'ailleurs légèrement variable selon les différents contrôles effectués, c'est pourquoi nous avons, dans notre tableau, fait état de tous les résultats en notre possession. La fréquence de cette anomalie semble donc importante. Le dosage différentiel de l'activité prothrombinique a été effectué une seule fois : il révélait un déficit des trois éléments (prothrombine - proaccéléline - proconvertine), mais ce déficit était maximum pour la proconvertine (40 %).

La consommation de la prothrombine, appréciée dans quatre cas, se situe dans les limites de la normale.

Le test de thromboplastino-formation selon R. BIGGS, pratiqué une fois à notre demande par le Centre de transfusion, était normal pour les trois variables étudiées (plaquettes, plasma et sérum).

Nous enregistrons donc la quasi constance de la perturbation du test de tolérance à l'héparine traduisant un trouble certain de la coagulabilité et la fréquence de l'abaissement du temps de QUICK. Le facteur endothélioplaquettaire n'est altéré qu'une seule fois.

II. — ETUDE CRITIQUE DES CAS PUBLIES.

La lecture des observations de macroglobulinémie connues actuellement et rapportées dans la littérature, ainsi que l'examen des rares travaux spécialement consacrés à l'étude des troubles de la crase sanguine au cours de cette affection, ne permettent pas de porter un jugement inattaquable sur cette question. Il en est de même en ce qui concerne les travaux consacrés à l'étude de ces troubles au cours des autres dysglobulinémies, du myélome en particulier ; nous engloberons d'ailleurs dans notre revue

générale toutes les perturbations enregistrées dans les diverses dysglobulinémies ; car, ainsi que le soulignait déjà J. BERNARD, le problème est un.

C'est à propos du myélome que les troubles hémorragipares des dysglobulinémies se font jour. Dès 1933, WINTROBE et BUELL notent les hémorragies : FOORD (1935), le premier, attire l'attention sur leur association avec l'hyperprotidémie. MAGNUS-LÉVY décrit les hémorragies de la période terminale. FLEMBERG et LEHMANN (1944) rapportent un cas de myélome avec hémorragies survenant au froid. LERNER et WATSON (1947) attribuent le phénomène à la présence d'une « cryoglobuline ».

WALDENSTRÖM, le premier, attire l'attention sur les hémorragies survenant chez les malades atteints de dysglobulinémie autre que celle d'un myélome multiple. Il est ainsi amené à distinguer (1944-1948) deux nouveaux syndromes : la macroglobulinémie où les hémorragies sont surtout muqueuses, et le purpura hyperglobulinémique où celles-ci sont surtout cutanées.

La synthèse des faits est reprise globalement par J. BERNARD (1952), qui crée le terme de « dysglobulinémie maligne hémorragipare ».

Si tout le monde a pressenti le lien qui unit les diverses dysglobulinémies quant à leurs manifestations hémorragipares, il faut bien avouer qu'il s'agit là plus d'une intuition que d'une démonstration : car un processus commun, s'il existe, reste encore à démontrer.

Sur le plan clinique, que les hémorragies y soient *fréquentes*, est un fait incontestable. Tantôt elles sont l'incident révélateur qui oriente le diagnostic, tantôt elles émaillent l'évolution, tantôt elles surviennent à la période terminale.

Leur caractère *spontané* est habituel, mais elles peuvent aussi être provoquées par un traumatisme minime, surtout bucco-pharyngé.

Elles sont souvent remarquablement rebelles et surtout *récidivantes*. Leur topographie est variable : les manifestations cutanées (purpura, ecchymoses) sont surtout l'apanage du purpura hyperglobulinémique de WALDENSTRÖM. Elles sont assez peu fréquentes au cours des autres dysglobulinémies, où, si on les constate à un moment ou l'autre de l'évolution, elles ne revêtent jamais de caractère sévère. Bien souvent, d'ailleurs, une thrombopénie existe dans ces cas, comme nous en donnons un exemple. Nous venons de souligner l'importance clinique des hémorragies bucco-pharyngées, ainsi que des stigmates hémorragiques rétiens. On enregistre également des hémorragies digestives pouvant

faire errer le diagnostic, comme ce fut le cas pour une de nos malades, chez laquelle, sur la constatation de rectorragies et d'un aspect radiologique incertain, une intervention exploratrice fut faite en pure perte. Des hémorragies génitales, des hématuries, des hémoptysies sont signalées plus rarement.

L'hémorragie naso-bucco-pharyngée conserve toutefois une place de premier plan.

Sur le plan biologique, l'étude des différents facteurs de l'hémostase et de la coagulabilité va nous apporter des éléments assez inconstants.

FACTEURS ENDOTHÉLIO-PLAQUETTAIRES.

Si l'on a rencontré quelques thrombopénies, elles restent relativement rares, et peuvent s'expliquer par la prolifération qui envahit la moelle osseuse, et amenuise les lignées. KAPPELER note une thrombopénie dans neuf cas de macroglobulinémie (entre 30 000 et 40 000 plaquettes) : ANDRÉ et coll. déclarent la thrombopénie rare au cours du myélome.

Une hyperplaquettose a été notée, à l'opposé, dans quelques cas de macroglobulinémie (WALDENSTRÖM, MACKAY, SCHULTEN). On ne peut cependant parler de thrombocytemie hémorragique, et bien souvent des contrôles ultérieurs montrent que cette thrombocytemie n'était que transitoire, succédant parfois à une hémorragie.

Le temps de saignement s'est toujours montré allongé chez les malades thrombopéniques. En l'absence d'anomalies plaquettaire, il peut être perturbé, mais exceptionnellement. Ainsi, sur vingt et un cas personnels, KAPPELER ne note son allongement que cinq fois, dont deux fois avec thrombopénie. Le signe du lacet évolue parallèlement au temps de saignement.

Le facteur d'altération capillaire, sur lequel nous reviendrons par la suite, n'est donc pas de tout premier plan. Rappelons qu'aucun de nos sept cas, en dehors de celui qui s'accompagnait de thrombopénie, n'avait un allongement notable du temps de saignement.

FACTEURS PLASMATIQUES DE COAGULATION.

Celle-ci est souvent perturbée, mais de façon variable chez un même malade et sans qu'il y ait parallélisme absolu entre ces perturbations et les manifestations hémorragiques.

Le temps de coagulation, étudié selon la technique de LÉE et WHITE, peut être allongé selon KAPPELER (huit cas sur dix) et selon J. BERNARD.

Le test de tolérance à l'héparine, constamment anormal chez nos malades, ne paraît pas avoir retenu l'attention des auteurs en dépit de sa valeur de temps de coagulation sensibilisé.

Une diminution du fibrinogène avait été signalée par WALDENSTRÖM dès 1944 et, à ce moment, il en faisait même un élément important du diagnostic. Cette notion fut révisée par la suite, et il apparaît que le taux du fibrinogène est le plus souvent normal. Dans sa revue générale, KAPPELER ne relève que cinq cas manifestant une hypofibrinémie notable. JURGENS a évoqué la possibilité d'une fibrinolyse, JIM et coll. constatent un fibrinogène « de mauvaise qualité » ; mais il ne s'agit là que d'observations isolées.

L'étude du complexe prothrombinique révèle assez souvent des altérations, à des degrés variables il est vrai. FIERE, dans cinq cas sur huit, note des anomalies de ce complexe, portant principalement sur la proconvertine, comme chez notre malade n° 5, puis sur la prothrombine. KAPPELER note quatre fois (sur vingt et un cas) une diminution de la prothrombine, six fois une diminution de la proconvertine (facteur VII) et quatre fois une diminution de la proaccélélerine (facteur V). Souvent plusieurs de ces facteurs sont simultanément perturbés.

La consommation de la prothrombine n'est insuffisante que dans un cas de VOIGT où le fait n'a pas été davantage approfondi ; les autres recherches ont montré, comme les nôtres, des résultats normaux.

Ce n'est que dans des cas exceptionnels qu'ont pu être mis en évidence des déficits de *facteurs thromboplastiniques* (JURGENS, facteur X - KAPPELER, facteur IX).

A la thromboélastographie, dans un cas, KAPPELER note un temps de réaction prolongé. JAHNKE et JURGENS font état des mêmes constatations. FIERE enregistre un thromboélastogramme normal dans un cas, perturbé dans deux. Les tracés obtenus, en l'absence de toute altération des plaquettes, de la fibrine et de la rétraction du caillot, évoquent les tracés obtenus avec des anticoagulants du type héparinique.

PRÉSENCE D'UN ANTICOAGULANT CIRCULANT.

WALDENSTRÖM lui-même, mais surtout TISCHENDORF et HARTMANN ont évoqué la possibilité d'une hyperhéparinémie circulante ;

celle-ci n'a toutefois jamais été « titrée » ; elle était néanmoins très vraisemblable dans le cas de TISCHENDORF où la prolifération cellulaire comportait presque exclusivement des mastocytes ; or on sait actuellement le rôle primordial que jouent les mastocytes dans l'élaboration des substances hépariniques. Parmi les anomalies cytologiques de la macroglobulinémie, ROHR et ZOLLINGER enregistrent constamment une prolifération, à des degrés variables, des mastocytes. Cette prolifération est-elle une participation au processus prolifératif de filiation réticulaire avec, en pareil cas, une différenciation particulière, ou s'agit-il d'une réaction destinée à lutter contre l'hyperviscosité sanguine ? La question ne semble pas résolue.

Quoi qu'il en soit, la possibilité d'une hyperhéparinémie est en concordance avec les anomalies de coagulation, entre autres du test de tolérance à l'héparine « in vitro » et de la thromboélastographie.

ROLE DE LA GLOBULINE ANORMALE.

La coexistence d'une diathèse hémorragipare et d'une dysglobulinémie devait fatalement conduire à un rapprochement, voire une relation de cause à effet. Dans le myélome en particulier, ANDRÉ a montré qu'il existait une relation entre la survenue d'hémorragies et l'importance de la dysglobulinémie. L'action de celle-ci peut être envisagée de différentes manières qui toutes peuvent, à notre avis, comporter une part de vérité.

1° Le mécanisme le plus simple serait en relation avec l'augmentation de la viscosité qui est un fait prouvé (WALDENSTRÖM). Lorsque la globuline anormale présente la propriété d'une cryoglobuline, on a pu voir la formation de thromboses au froid, avec effractions capillaires. Même en l'absence de cryoglobulines, une stase vasculaire, due à l'hyperviscosité, est démontrée pour les macroglobulines et les autres dysglobulinémies, en particulier à l'examen du fond d'œil.

2° Cette hyperviscosité peut également, soit par immunisation (J. BERNARD), soit par un autre *processus réactionnel*, entraîner l'élaboration de substances « antivisqueuses ». A cette place s'intégrerait la prolifération mastocytaire avec sécrétion d'héparine pour certains auteurs.

3° On a attribué à la globuline un rôle « toxique » proprement dit, ou du moins un pouvoir « inhibiteur », ce qui revient

à considérer la globuline comme un anticoagulant au sens large du terme. Certaines observations viennent à l'appui de ces théories et ont permis de déceler diverses formes d'inhibitions :

— BRAUNSTEINER observe, au microscope électronique, un *défaut d'adhésivité des plaquettes* dans des cas de macroglobulinémie, de myélome, de cryoglobulinémie, et de purpura hyperglobulinémique. Ce fait entraîne un défaut du « tapis roulant » qui double l'endothélium.

— Lors du test de BIGGS plaquettaire, JURGENS et ACKENBACH constatent des anomalies qu'ils attribuent à une *fonction plaquettaire défectueuse* liée à la dysglobulinémie.

— LONG et coll. ont pu mettre en évidence une *action antiproconvertine et antiproaccélérine* d'une macroglobuline isolée par précipitation.

— En 1949, LUESCHER et LABHART, reprenant des travaux de SHAPIRO, ROSS et MOORE (1943) parlent d'un anticoagulant qui aurait une migration électrophorétique semblable à la globuline en cause. Cette substance inhiberait la *formation de fibrine* en entourant la profibrine d'une « gaine colloïdale », le système thrombinoformateur étant intact. SCHAUB et UEHLINGER font des constatations analogues.

Cet ensemble de données fait ressortir la diversité des localisations du pouvoir inhibiteur. Elle pourrait hypothétiquement être rattachée à la pluralité même des macroglobulines. La confrontation des données de l'ultracentrifugation et de l'immuno-électrophorèse, avec les investigations touchant l'hémostase, serait certainement profitable.

4° Enfin, J. BERNARD invoquait un *rôle capillarotoxique* de la dysglobulinémie, capable d'entraîner une fragilité capillaire ou des troubles de la perméabilité en l'absence de toute altération plaquettaire. Cette dégénérescence vasculaire est incontestable, et des dépôts paraprotéïnémiques ont été mis en évidence par ASCENZI dans la paroi des petits vaisseaux. De même ZOLLINGER a pu trouver à ce niveau des dépôts de substance P.A.S. positive.

Au point de vue physiopathologique, un trouble de la perméabilité capillaire semble prouvé par le test de la vésicule provoquée par la cantharide (HARDERS).

Enfin, la constatation d'exsudats périvasculaires au niveau de bien des organes, système nerveux en particulier, plaide en faveur d'un tel trouble.

Au terme de cette revue qui nous donne une moisson riche de faits, mais disparate, il apparaît impossible de définir un

substrat commun et unique de la diathèse hémorragipare des dysglobulinémies. Nous sommes obligés de conclure qu'il *n'existe pas* de dénominateur commun pouvant tout expliquer. Et pourtant, tout se ramène en dernière analyse à la dysglobulinémie, ou mieux encore à la prolifération cellulaire qui la secrète. Cette dysglobulinémie agit par des mécanismes multiples à différents étages ; un seul ou plusieurs de ces mécanismes peuvent exister chez un même malade ; l'intensité des troubles peut même varier d'un moment à l'autre de l'évolution d'un même cas. Mais toujours tôt ou tard, le caractère hémorragipare se manifeste, soit spontanément, soit de manière provoquée. C'est dire avec quelle prudence on doit envisager des investigations paracliniques, endoscopies et biopsies en particulier.

Une thrombopénie lorsqu'elle existe, ce qui est peu fréquent, rend compte d'un syndrome hémogénique. Les mêmes troubles de l'hémostase, en l'absence d'anomalies plaquettaires, relèvent d'une altération des capillaires causée par la globuline et l'hyperviscosité qu'elle entraîne.

La coagulation est souvent perturbée par ailleurs, que la fibrinogénèse ou la thrombinoformation soit inhibée par la dysglobulinémie. Un anticoagulant de type héparinique peut enfin être élaboré par l'organisme luttant contre la viscosité accrue.

Tels sont les facteurs les plus fréquemment rencontrés, expliquant la diathèse hémorragipare. La fréquence de telles manifestations hémorragipares justifie pleinement le regroupement proposé par J. BERNARD, et c'est souvent leur répétition qui oriente le praticien ou le spécialiste vers la découverte de la dysglobulinémie.

MANIFESTATIONS RENALES : NEPHROPATHIES DYSGLOBULINEMIQUES

I. — HISTORIQUE.

Bien que tous les auteurs aient été frappés d'emblée par certaines analogies existant entre cette maladie et le myélome multiple, il est curieux de remarquer que peu de travaux aient tenté de mettre en évidence cette analogie sur le plan rénal. Certes, à la lecture des observations rapportées, il est très souvent noté des signes d'atteinte rénale, soit aspécifique, soit plus particulière, comportant globulinurie, albumosurie de BENCE-JONES (WUHRMANN, MANDEMA, VAN DER SCHARF, BOUSSER et BOIVIN), mais fort peu de travaux insistent sur l'originalité et la fréquence de l'atteinte rénale.

SCHAUB le premier parle d'une néphrose, mais sous ce terme il désigne encore l'ancienne conception dégénérative tubulaire et non celle que nous entendons depuis les travaux de ALLEN.

BOUSSER et BOIVIN, dans leur revue générale de 1957, signalent la possibilité d'atteinte rénale ; L. MATHIEU et coll. (observation n° 4) avançaient, en 1957, l'hypothèse d'une analogie avec le rein myélomateux. Mais les études les plus probantes sont dues à KAPPELER, KREBS et RIVA et surtout à ZOLLINGER, dont les études anatomiques sont fondamentales. Tout récemment enfin, SCHRADER, BOHLE et HUBNER ont consacré une étude biologique importante à ce sujet à propos de trois cas.

II. — FREQUENCE ET CIRCONSTANCES D'APPARITION.

Une atteinte rénale est incontestablement fréquente au cours de la maladie de WALDENSTRÖM et celle-ci peut être décelée dans diverses circonstances : le plus souvent c'est chez un malade dont le diagnostic est déjà établi, suivi depuis plus ou moins longtemps que, dans le cadre d'un bilan général, on décèle une azotémie un peu élevée, une albuminurie ou une globulinurie variable, voire une albumosurie, des anomalies du culot de

centrifugation enfin, traduisant une néphrite subaiguë lente. Mais il n'est pas douteux qu'une meilleure connaissance de ces formes rénales amènerait la découverte de cas insoupçonnés, et pour ce point, il en est de même que pour le myélome multiple que l'on sait mieux reconnaître devant une atteinte rénale presque isolée, depuis le travail initial de DE SEZE, M^{me} GAUTHIER-VILLARS et DE BRUX. Nous avons pu porter le diagnostic de maladie de WALDENSTRÖM chez un malade hospitalisé deux ans auparavant pour « insuffisance rénale chronique ». Si nous n'avons pas trouvé d'autres exemples de révélation de la maladie par une telle atteinte, il est hors de doute que bien des cas furent méconnus, ce qui se conçoit étant donné le début souvent discret, paucisymptomatique de la maladie de WALDENSTRÖM. Le clinicien devra donc penser à demander parfois une électrophorèse devant certains stigmates d'atteinte rénale.

III. — ETUDE ANALYTIQUE ET BIOLOGIQUE DES SIGNES CLINIQUES.

Quels sont donc les signes rénaux que l'on peut rencontrer ?

Ils sont surtout biologiques et, « a priori », on devra même se méfier de rapporter à une origine rénale des œdèmes, qui sont dûs le plus souvent à un trouble de la pression oncotique, ou une hypertension, qui est un fait banal, de rencontre chez des malades dont l'âge moyen avoisine la soixantaine. De plus, l'infection urinaire est assez fréquente chez ces sujets qui, bien que pourvus d'un excès de globulines, se comportent néanmoins devant l'infection comme des agamma-globulinémiques, ainsi que ZINNEMANN a pu le prouver.

Ce sont les données du laboratoire qui vont nous révéler le déficit des émonctoires :

— *Une azotémie* modérément élevée est très souvent notée (0 g 50 à 0 g 70). Nous l'avons trouvée dans quatre cas sur sept, et une proportion un peu plus faible se rencontre dans les observations de la littérature.

— *L'albuminurie* est très fréquente : un seul de nos cas en fut indemne ; elle était modérée (inférieure à un gramme par litre, dans deux ; importante dans quatre, un tout spécialement où les chiffres de 12 g 40/litre furent enregistrés.

KAPPELER note dans ses 21 observations personnelles 19 fois une albuminurie qui, dans trois cas, est très importante. Faisant

le relevé de 120 cas de la littérature, ce même auteur fait mention d'une albuminurie 24 fois (albuminurie importante dans cinq cas). Ces quelques chiffres sont éloquentes et montrent de toute évidence que le filtre rénal est très souvent lésé au cours de la maladie de WALDENSTRÖM.

— *Examen du culot de centrifugation* : il faut souligner la fréquence avec laquelle on rencontre des cylindres hyalins : vingt cas sont relevés par KAPPELER ; MACKAY en fait mention dans une observation, deux de nos malades enfin en présentaient.

Des cellules épithéliales sont souvent notées ; il est rare que l'on constate la présence de cylindres granuleux (aucun de nos sept cas).

Des hématies et des leucocytes, en nombre peu supérieur à la normale, sont de constatation courante ; parfois une hématurie franche peut émailler l'évolution. Un chiffre important de leucocytes existait dans l'une de nos observations, mais cette malade était porteuse de lésions radiologiques intenses d'hydronéphrose, avec poussées infectieuses fréquentes.

— *Albumosurie de Bence-Jones*, recherchée chez quatre de nos malades sans résultat, cette albumosurie est en fait relativement fréquente. Mais il faut savoir qu'il existe des corps de BENCE-JONES, atypiques, authentifiés néanmoins par des épreuves précises : BURTIN admet trois types immunoélectrophorétiques de corps de BENCE-JONES, et l'ultracentrifugation a révélé qu'il s'agissait de composants de faible poids moléculaire (44 000) : c'est sur ces deux critères techniques que l'on parle aujourd'hui de « corps de BENCE-JONES », et non plus seulement sur le phénomène de précipitation et redissolution au chauffage décrit par BENCE-JONES.

Néanmoins, dans dix-huit cas, KAPPELER relève une albumosurie classique. Il en est fait mention dans le cas 2 de BOUSSER et BOVIN.

Parfois cette albumosurie présente des atypies, en particulier une absence de redissolution (cas de HULE, SCHAUB, WALDENSTRÖM).

Nous avons pu, par l'immunoélectrophorèse des urines, mettre en évidence dans un cas un corps de BENCE-JONES du groupe I qui n'avait pas été révélé par le chauffage.

Selon KAPPELER, c'est dans 14 % des cas que l'on enregistre une albumosurie, au sens élargi du moins. L'importance de ce fait est à souligner.

L'électrophorèse des urines est trop peu souvent mise en œuvre et l'on doit insister sur l'intérêt de cet examen : il ne

constitue d'ailleurs qu'une première approximation qui demandera à être précisée par l'immunoélectrophorèse et l'ultracentrifugation.

Une concentration des urines est parfois nécessaire. Nous avons pu mettre en œuvre une telle épreuve dans quatre cas, dont trois furent positifs. Divers aspects sont enregistrés : soit une albuminurie isolée, soit une globulinurie isolée de mobilité voisine de celle du sérum (fig. 12-13), (cinq cas de KAPPELER) soit enfin albuminurie et globulinuries de toutes mobilités. Nous reviendrons sur l'intérêt de ces profils électrophorétiques.

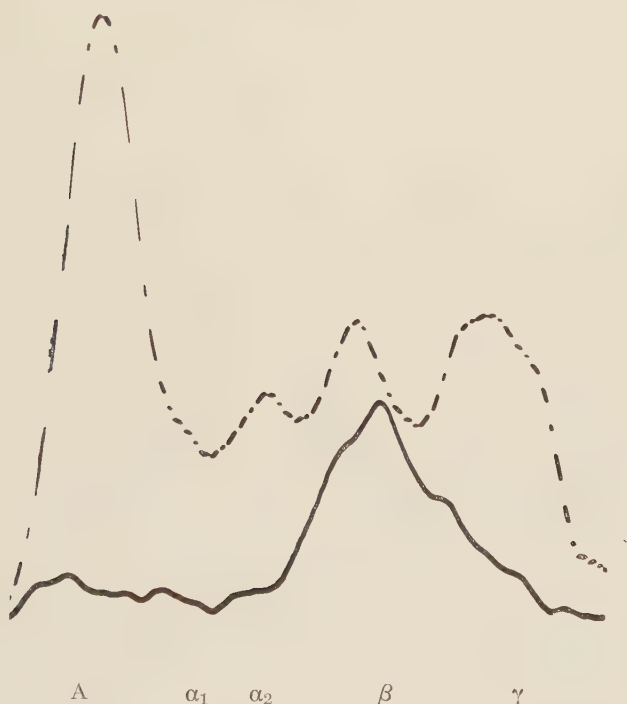


FIG. 12. — Electrophorèse des urines. Tracé photométrique (observation n° 1), 29 mai 1957. Albumine à l'état de traces. Présence d'une globuline de mobilité intermédiaire aux bêta et aux gamma.

Il est très rare que l'immunoélectrophorèse ait été pratiquée, et ce fait est certainement regrettable. KAPPELER put une fois

trouver un trait de précipitation analogue à celui caractéristique du sérum. Nous avons pu faire mettre ainsi en évidence un corps de BENGE-JONES. Le peu de documents en la matière s'explique par les nombreuses difficultés techniques rencontrées.

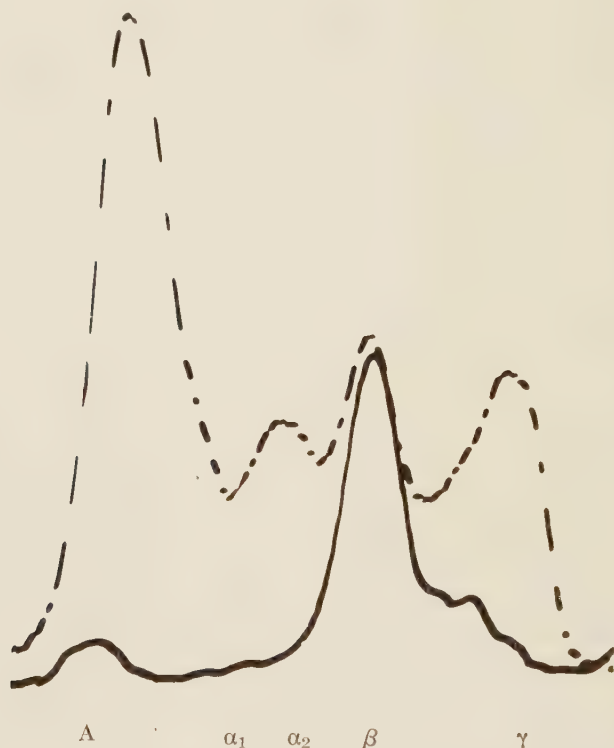


FIG. 13. — Electrophorèse des urines. Tracé photométrique (observation n° 1), mars 1957. Trace d'albumine et présence prédominante de bêta globulines.

Il existe également fort peu de données concernant l'ultra-centrifugation et ceci pour les mêmes raisons (grandes quantités nécessaires, techniques de concentration délicates). Néanmoins, KAPPELER a pu déterminer une fois un composant de faible poids moléculaire, correspondant à un corps de BENGE-JONES. De même, SCHRADDE a pu isoler une fraction S 4,2 correspondant à une albumine.

JIM et STEINKAMP enfin trouvent des résultats analogues à ceux de KAPPELER.

Nous n'avons trouvé que peu de cas comportant mention de constantes uréo-sécrétoires. Comme dans trois de nos cas, elles sont modérément perturbées.

Enfin, une fois KAPPELER a noté une diminution de moitié des clearances tant glomérulaire que tubulaire. Mais cet examen ne fut qu'exceptionnellement pratiqué.

Sur le plan biologique, la moisson est donc riche et justifie pleinement que l'on insiste sur les déterminations rénales au cours de la maladie de WALDENSTRÖM. Cependant, il reste à étudier le substrat anatomique commun et spécifique.

IV. — LES FAITS ANATOMIQUES.

Les documents sont fort peu nombreux en la matière, et l'apport essentiel est celui de ZOLLINGER qui put examiner huit cas et en donner une étude très complète. Nous apportons pour notre part une observation anatomique particulièrement typique.

Voici, brièvement résumées, les constatations de ZOLLINGER :

— Des lésions d'infiltration furent constamment rencontrées, mais à des degrés variables : quatre fois il s'agissait d'une infiltration interstitielle de caractère lympho-plasmocytaire typique ou atypique. Dans quatre cas existaient en outre de véritables foyers lympho-histio-plasmocytaires. Enfin, une fois ZOLLINGER constata une infiltration dense, tumorale, de caractère nettement sarcomateux. Il convient peut-être de rapprocher de ce cas celui rapporté récemment par BOULET et coll. à la Société de Pathologie rénale (1958).

— Des lésions glomérulaires furent rencontrées constamment avec les colorations adéquates. C'est ainsi que ZOLLINGER put mettre en évidence dans tous ses cas un épaississement des membranes basales du glomérule et du mesangium. Cet épaississement était très important dans sept cas sur huit. De telles constatations n'ont jamais été rapportées à notre connaissance en dehors des travaux de ZOLLINGER.

— La constatation de cylindres dans les tubuli est courante (trois cas au moins). Il s'agit de cylindres compacts bien colorés.

— L'épithélium tubulaire est aplati, on y rencontre parfois des cellules géantes à corps étrangers. Les tubuli sont larges. Il s'agit somme toute d'un aspect tout à fait comparable à la « néphrohydropse » du rein myélomateux. Il existe parfois des

traînées d'infiltration lymphocytaire dans le tissu interstitiel en regard.

— On constate une sclérose interstitielle diffuse, surtout corticale, sans modifications vasculaires en rapport, ainsi que quelques glomérules dévastés.

— Signalons enfin qu'une amyloïdo-néphrose fut notée par WALDENSTRÖM et UEHLINGER.

Nous avons, pour notre part, été tentés plusieurs fois d'effectuer une ponction biopsie du rein, mais nous avons estimé que cet examen devait être proscrit chez de tels malades dont la tendance hémorragipare est si manifeste. Nous ne possédons donc que les données d'une autopsie (cas 1) qui doit d'ailleurs être interprétée avec un esprit critique : en effet, notre malade présentait depuis trois semaines un ictère lors de son décès, et des lésions de néphrose biliaire doivent être discutées.

Constatations anatomo-pathologiques (fig. 14 à 18).

Macroscopiquement, les deux reins semblent de volume normal, légèrement congestifs, se décapsulant bien.

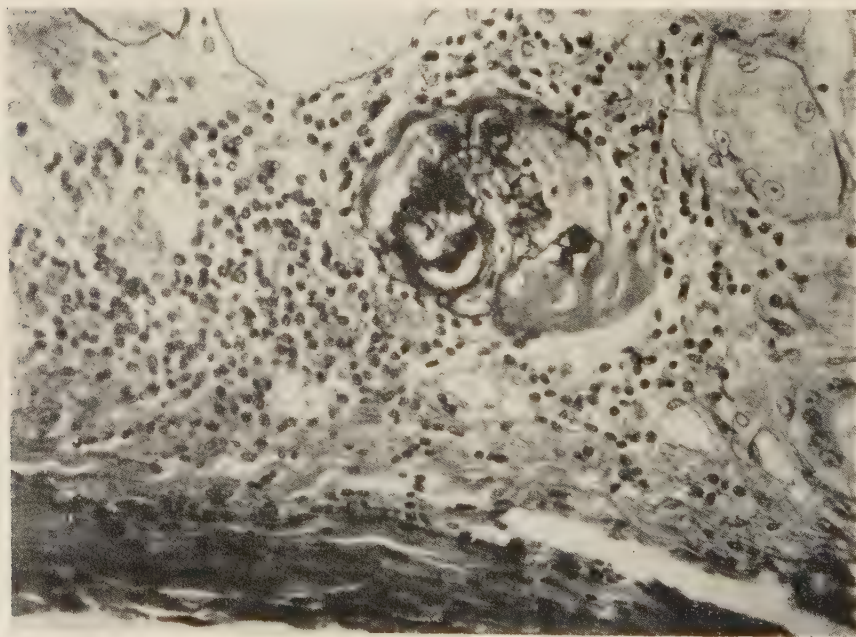


FIG. 14. — Glomérule (MAC MANUS) : un glomérule partiellement nécrosé et en voie de sclérose complète. Noter l'infiltration mononucléée au pourtour. En bas, la capsule rénale.

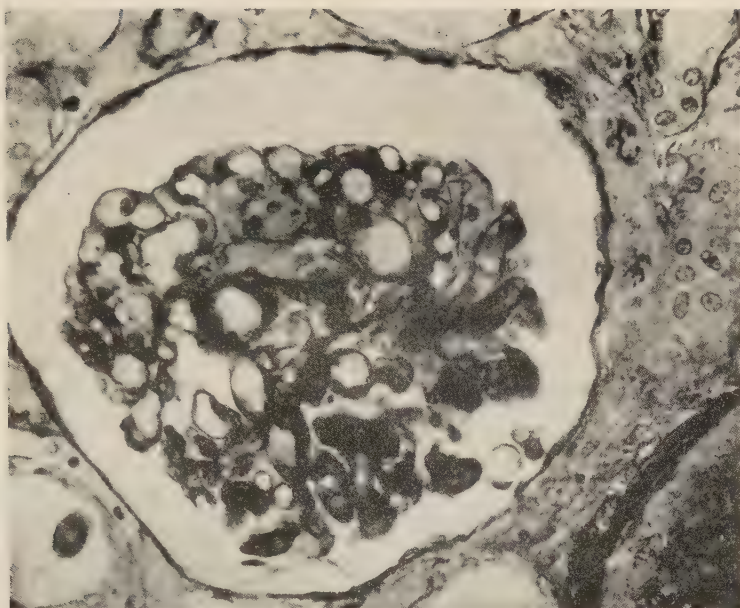


FIG. 15. — Rein - Glomérulaire (MAC MANUS $\times 360$). Il n'y a pas d'épaississement capsulaire, mais un début d'hyalinisation variable du « mesangium » qui apparaît ici en gris ou noir sur le positif.

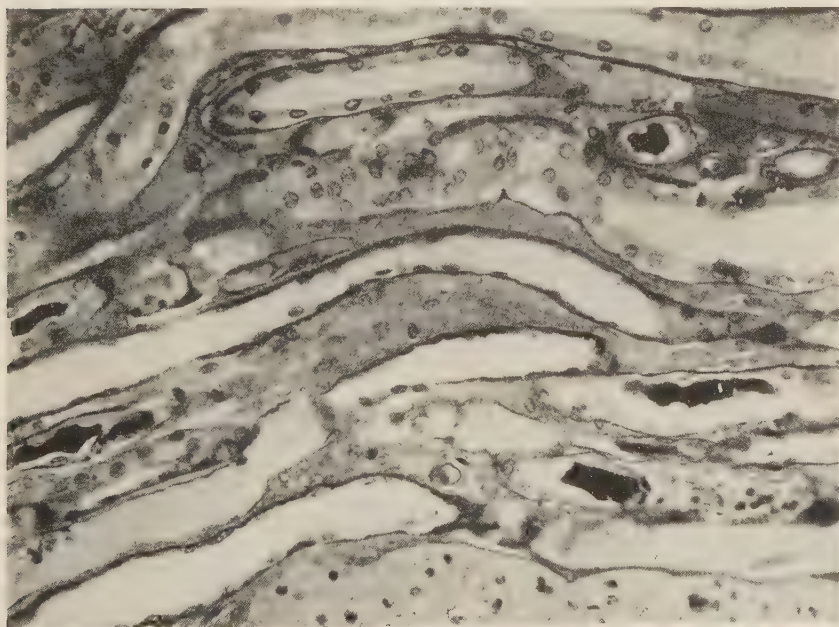


FIG. 16. — Rein; médullaire (MAC MANUS $\times 300$). Quelques tubes renferment dans leur lumière un cylindre protéique très fortement P.A.S. positif.

Histologiquement, avec les colorations usuelles (trichrome, phloxine, safran), les glomérules sont rarement altérés. Certains sont congestifs, parfois on note un épaississement fibro-hyalin de la capsule, étouffant le foculus jusqu'à donner parfois une image proche de celle du glomérule en « pain à cacheter ». Les tubes urinifères de la corticale sont peu altérés, souvent dilatés. Un certain nombre d'entre eux renferme des cylindres hyalins de coloration brune (cylindres de substance protéique ou bilieux ?). Parfois, les tubes renferment des débris granuleux ou cellulaires.

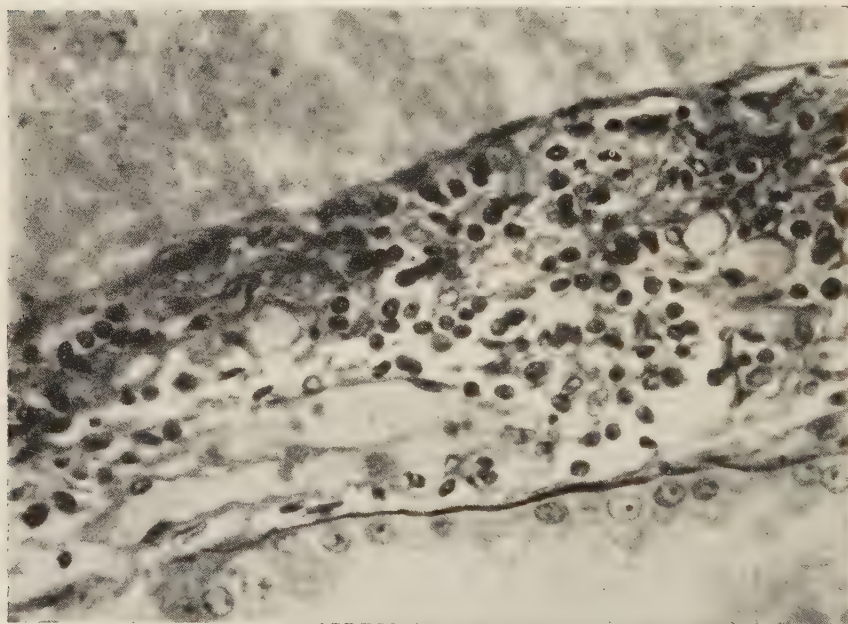


FIG. 17. — Rein ; médullaire (MAC MANUS $\times$ 600). Entre une veine (en haut) et un tube (en bas), noter un infiltrat mononucléé d'éléments lymphocytoides avec quelques capillaires.

Le tissu interstitiel est modérément congestif ; il renferme un certain nombre de trainées formées d'éléments mononucléés.

Au niveau de la médullaire, sclérose interstitielle discrète et présence de cylindres hyalins.

En conclusion, néphrite interstitielle et « néphrose » pour laquelle le facteur biliaire peut être discuté.

La coloration de MAC MANUS - HOTCHKISS (PAS periodic acid - SCHIFF) montre que :

- les tubes ont une basale presque partout normale, non épaissie ;

- la capsule de BOWMANN des glomérules est tantôt normale, tantôt épaissie, hyalinisée ; même lorsque la capsule est normale, il existe un certain degré de glomérulo-hyalinose par épaississement de la basale endothéliale du flocculus (mesangium). De plus, la lumière des capillaires foculaires, en dehors des hématies, prend le PAS ; c'est-à-dire qu'elle renferme une substance richement protéique ;
- pratiquement tous les cylindres hyalins, rencontrés dans les tubes corticaux ou médullaires, sont très fortement PAS positifs. Certains néanmoins sont bilieux ;
- dans les infiltrats interstitiels (sous-capsulaires surtout), on trouve surtout des éléments de type lymphoïde, avec de très rares plasmocytes.

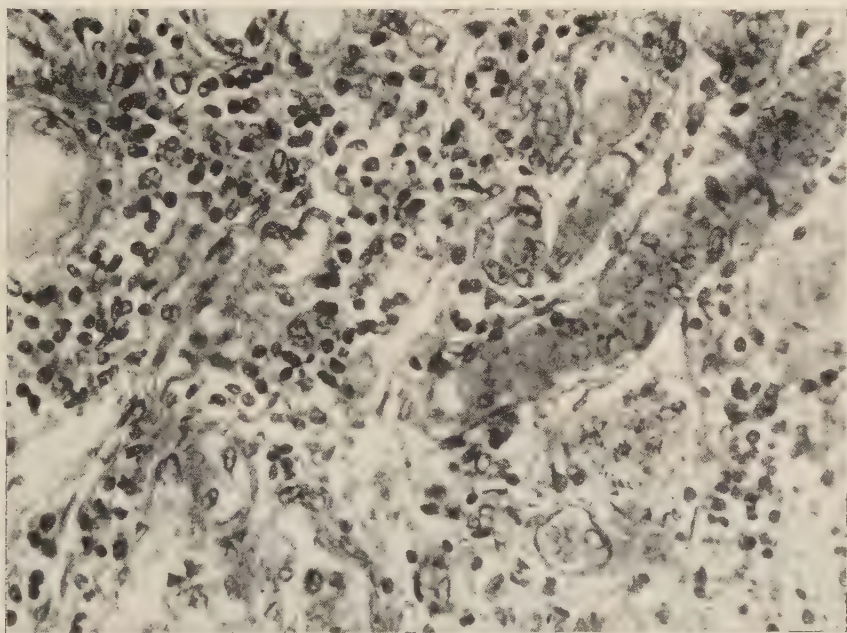


FIG. 18. — Rein (Trichrome safran $\times 420$). Corticale. Le tissu interstitiel est infiltré de façon presque diffuse dans cette zone par des éléments mononucléés.

En conclusion, s'il convient d'éliminer des lésions en rapport avec un processus vasculaire ou scléreux assez habituel chez des sujets âgés, il n'en reste pas moins qu'un processus particulier de « glomérulo-néphrose » est rencontré quasi-constamment au cours de la maladie de WALDENSTRÖM. Or, de telles lésions ne sont

pas exceptionnelles, et ZOLLINGER, dès 1945, avait souligné que l'on pouvait les rencontrer au cours de toutes les para- ou hyperprotidémies. Avant donc d'entreprendre une étude physiopathologique et un essai de regroupement nosologique, il nous paraît utile de consacrer un bref paragraphe à un rappel de ce que l'on entend sous la dénomination de « rein myélomateux ».

V. — LE REIN MYELOMATEUX.

Nous ne ferons ici que relater les faits principaux sur ce sujet. Il s'agit en effet d'une question très étudiée qui a fait l'objet de nombreuses publications, parmi lesquelles nous citerons celle de DE SEZE, M^{me} GAUTHIERS-VILLARS et de DE BRUX, en 1947, puis la thèse de M^{me} LEHMANN (Lyon, 1949), enfin la revue générale de BOUSSER, VERNANT et POIRSON, en 1950. Signalons enfin, en ce qui concerne la protéinurie, les études immunologiques de GRABAR et BURTIN (1956) et la revue générale récente de WARTER (1958).

A. — *La fréquence* de l'atteinte rénale est grande au cours du myélome multiple : 60 à 70 % des cas.

B. — *Ces néphropathies se présentent de différentes manières :*

— Formes courantes : néphrite subaiguë lente. Il n'y a ni hypertension, ni œdème, par contre l'atteinte est évidente biologiquement, avec azotémie modérée, albumosurie de BENCE JONES (50 à 80 % des cas selon les statistiques), albuminurie modérée, cylindres hyalins surtout, parfois cylindres granuleux, très rarement hématies. Les épreuves de fonctionnement rénal sont fortement troublées.

— Formes particulières : la néphropathie peut inaugurer la maladie et amener sa découverte. Il y a parfois coexistence d'hypertension et d'œdèmes, mais tout cela est discutable et la responsabilité rénale peut être mise en doute.

C. — *Les études histologiques* révèlent différents ordres de faits :

— La sclérose rénale est fréquente, mais il s'agit toujours de sujets âgés ;

— Des infiltrations de caractère myélomateux sont notées dans un certain nombre de cas ;

- Les précipitations calcaires sont fréquentes ;
- Des lésions d'amylose rénale sont connues dans une douzaine de cas.

Le « Myelomniere » typique comporte :

— Une obstruction des tubes par des cylindres volumineux. Les tubes sont dilatés. Ces cylindres seraient constitués par de la protéine de Bence Jones ;

— Le tissu interstitiel au voisinage des tubes est le siège d'une infiltration à cellules lymphoïdes et mononucléées et d'une sclérose plus ou moins dense ;

— Classiquement, il n'existe pas de lésions glomérulaires ; .

— Cependant, on peut s'étonner qu'il ne soit qu'exceptionnellement fait mention des travaux de ZOLLINGER entre autres, qui révèlent, avec des colorations adaptées, un épaississement de la membrane basale du glomérule et du mesangium.

D. — *Interprétation physiopathologique* : Classiquement, tous les auteurs admettent une origine tubulaire de la lésion et incriminent le rôle de la protéine de BENCE JONES. Mais son mode d'action est discuté :

— Action toxique, engendrant une néphrite épithéliale chronique ou une « néphrose » selon l'ancienne conception du terme :

— Action mécanique, entraînant une « néphro-hydrose » (EHRlich).

Ces théories comportent bien des insuffisances dont la principale est la non-constance de la protéine de BENCE JONES. Il est vrai que celle-ci peut être atypique (WARTER) et que seule une étude immuno-électrophorétique permettrait de la bien rechercher et définir. L'ultracentrifugation a montré que les corps de BENCE JONES comportent un poids moléculaire faible (44 000) et peuvent traverser le filtre rénal.

D'autre part, l'obstruction tubulaire n'est pas constante et ne saurait expliquer tous les cas.

En fait, les travaux de ZOLLINGER, révélant une atteinte constante de la membrane basale du glomérule et du mesangium montrent qu'il existe une atteinte glomérulaire incontestable, ainsi que des parois vasculaires ; le mécanisme toxique non pas seulement de la protéine de BENCE JONES, mais aussi des globulines anormales de plasma, peut être justement invoqué. Les lésions tubulaires sont secondaires. Ce mécanisme toxique, générateur de glomérulo-néphrose, sera ultérieurement reconsidéré.

VI. — RAPPROCHEMENT DES FAITS : NOTION DE NEPHROPATHIE DYSGLOBULINEMIQUE.

La similitude des faits que nous venons d'étudier brièvement est frappante, et si nous nous sommes limités à rappeler les lésions du rein myélomateux, il conviendrait de même de mentionner les atteintes rénales survenant au cours des autres dysglobulinémies majeures : cryoglobulinémies (MACKAY), dysprotéinémies atypiques.

Toutes ces atteintes rénales peuvent être réunies en un même cadre commun, celui de *néphropathies dysglobulinémiques*. Ce regroupement repose sur des bases cliniques et biologiques, puis anatomiques et physiopathologiques.

BASES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES, tout d'abord :

Nous avons déjà souligné avec quelle prudence une hypertension et des œdèmes devaient être rapportés à une cause rénale. Il convient de plus de ne pas rapporter systématiquement toute atteinte rénale à la dysglobulinémie, certaines manifestations n'étant que « de rencontre » chez des sujets âgés, puisque toutes les dysglobulinémies surviennent à un âge plus ou moins avancé.

Les éléments caractéristiques de ces néphropathies seront une élévation modérée de l'azotémie, l'existence de cylindres hyalins et parfois d'hématies, une albuminurie variable, une globulinurie isolée ou de plusieurs fractions, une protéinurie de Bence Jones, et la perturbation des épreuves fonctionnelles.

Si de telles atteintes viennent le plus souvent émailler ou compliquer l'évolution, il ne faut pas méconnaître la possibilité de formes rénales révélatrices des dysglobulinémies. Bien connues pour le myélome multiple, ces formes sont rares dans la maladie de WALDENSTRÖM, mais nous en apportons un exemple (Observ. 6).

BASES ANATOMIQUES.

Dans tous les cas, les lésions sont superposables : d'une part, il peut exister une participation rénale au processus prolifératif en cause (plasmocytaire dans le myélome, lymphoréticulaire dans la maladie de WALDENSTRÖM).

D'autre part, il existe des lésions très particulières : tubulaires, certes, qui furent les premières connues, quoique, on le sait aujourd'hui, bien souvent ne constituant pas le fait primitif ; glomérulaires plus encore, et c'est à ZOLLINGER que revient le mérite

d'avoir souligné la réalité de la « glomérulo-néphrose » des dysglobulinémies, révélée par les colorations de Mac Manus-Hotchkiss.

Enfin, un certain degré de sclérose intestitielle est fréquemment enregistré.

BASES PHYSIOPATHOLOGIQUES.

Le mécanisme de production de telles lésions semble devoir aujourd'hui s'éclairer en invoquant une action « toxique » (au sens large du terme) de la globuline anormale. Elle est très vraisemblable, car on connaît bien d'autres conséquences « toxiques » des dysglobulinémies : sur le myocarde (myocardose), sur le système nerveux (encéphalose), sur les facteurs de coagulation (dysglobulinémies hémorragipares de J. BERNARD). Un trouble de la perméabilité capillaire a pu être démontré dans de tels états par une expérience simple de HARDERS : le liquide de la vésicule, provoquée par la cantharide, contient les constituants lourds qui n'auraient pas dû franchir le barrage vasculaire en l'absence d'un trouble patent. La constatation de dépôts dans les parois vasculaires et d'exsudats périvasculaires P.A.S. positifs, faite par WANNER et SIEBENMANN, confirme également ce trouble de la perméabilité des vaisseaux.

La glomérulonéphrose peut donc être très vraisemblablement rapportée à l'agressivité de la dysglobulinémie. Et l'on comprend alors les différents types d'altérations rencontrées au cours de ces maladies.

Une albumosurie de BENCE-JONES peut exister en dehors de toute lésion glomérulaire, puisque, de poids moléculaire faible, ce corps peut franchir le filtre rénal sain et occasionner d'emblée une atteinte tubulaire avec lésions d'athrocytose, et expliquer la présence de cylindres hyalins.

Mais une atteinte rénale peut exister sans albumosurie de BENCE-JONES : elle est même fréquente, plus ou moins intense selon le degré d'évolution, et consiste en lésions glomérulaires dues à la globuline anormale du sérum : des albumines, des globulines et même des constituants lourds en cas de lésion grave, pourront être décelés dans les urines. Des lésions tubulaires surviennent secondairement.

Un examen attentif des données de l'électrophorèse des urines, de l'immunoélectrophorèse et de l'ultracentrifugation, lorsque ces épreuves sont réalisables, du sédiment enfin, permet de présumer de l'intensité des lésions glomérulaires.

PORTÉE NOSOLOGIQUE.

Deux points peuvent ici être évoqués brièvement :

— En premier lieu, les similitudes remarquables entre ces néphropathies pourraient nous servir d'arguments en faveur d'une parenté étroite des diverses dysglobulinémies. Certains auteurs le pensent, mais il convient de faire ici de prudentes réserves. L'analogie entre ces affections sur le plan rénal n'est due somme toute qu'à la dysglobulinémie et ne préjuge en rien de la nature de la maladie causale.

Cependant, la constatation de corps de BENCE-JONES dans les urines et de gamma-globulines anormales (BURTIN) dans le sérum, au cours de la maladie de WALDENSTRÖM, est un argument sérieux de rapprochement avec le myélome multiple. Quoiqu'on ait mis en évidence les corps de BENCE-JONES dans le sérum, on ne sait encore avec précision s'ils sont directement élaborés par un type cellulaire et ne séjourneraient que peu de temps dans le sérum, étant immédiatement éliminés par le rein en raison de leur faible poids moléculaire, ou si, au contraire, il ne s'agit que de produits de scission d'agrégats de grosse molécules, scission qui se ferait au niveau du rein. Cette dernière théorie a de moins en moins d'adeptes.

Quoiqu'il en soit, la constatation de ces corps de BENCE-JONES dans n'importe quelle dysglobulinémie majeure réduit à néant l'argument de ceux qui affirmaient une différence essentielle entre myélome et macroglobulinémie en se basant sur le caractère paraprotéïnémique que seul posséderait le myélome.

— Un deuxième point mérite d'être évoqué, avec toutefois une grande prudence : le mécanisme toxique de la glomérulonéphrose des dysglobulinémies étant admis, nous savons que ces dernières ne sont que secondaires et que la globuline anormale est sécrétée par un type cellulaire déterminé, de filiation réticulaire.

Or, ce sont des lésions anatomiques du même ordre que l'on rencontre dans la néphrose lipoidique historique et dans les syndromes néphrotiques, dont une partie des anomalies protidiques et lipidiques garde toujours son mystère.

Ces affections, considérées autrefois comme maladies générales selon la théorie d'EPSTEIN, sont aujourd'hui généralement classées maladies rénales, locales. Ne pourrait-on penser que la lésion rénale n'est dans ces syndromes néphrotiques que l'expression secondaire d'un trouble général de la synthèse des acides aminés, et revenir ainsi à la notion d'une maladie générale, maladie des « matrices », dans laquelle le rôle du système réticulo-

endothélial serait primordial ? Il est curieux de constater combien l'on retrouve dans différents syndromes néphrologiques une stimulation plus ou moins importante de ce système réticulo-endothélial.

L'action de la thérapeutique hormonale dans de tels états serait également plus logique et compréhensible, s'adressant à la cause et non à l'expression.

Ce ne sont là que réflexions qui reposent en fait seulement sur une analogie lointaine : une étude par les acides aminés marqués serait certainement d'un très grand intérêt dans de tels états.

En conclusion, de même que l'on a pu isoler un « rein myélomateux », il est tout à fait justifié de définir un « rein macroglobulinémique » qui peut se rencontrer au cours de la maladie de WALDENSTRÖM ou même la révéler. Les analogies cliniques, biologiques, anatomiques et physiopathologiques qui relient entre elles les atteintes rénales des diverses dysglobulinémies justifient un regroupement en un même grand chapitre, celui des « néphropathies dysglobulinémiques ».

Les dysglobulinémies devront donc être évoquées par le clinicien devant certaines formes d'insuffisance rénale, et les épreuves adéquates mises en œuvre permettront sans nul doute de révéler des diagnostics jusque là méconnus.

MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES NEUROPATHIES DYSGLOBULINEMIQUES

Abstraction faite des accidents nerveux liés banalement à des phénomènes mécaniques tels que destructions osseuses ou compressions tumorales, il nous paraît justifié de grouper les manifestations neurologiques qui surviennent au cours des dysglobulinémies et que nous proposons d'appeler « neuropathies dysglobulinémiques ».

C'est dans ce cadre que s'intègrent l'observation de cryoglobulinémie et névrite multiple des membres inférieurs de GARCIN, MALLARME et coll. (1957), ainsi que le cas plus récent de forme névritique de macroglobulinémie de WALDENSTRÖM rapporté par les mêmes auteurs. Dans le même ordre de faits viennent se ranger certaines manifestations nerveuses au cours de la maladie de KAHLER, avec perturbations des protides sanguins, étudiées tout récemment encore par MORIN et coll. à propos de deux observations.

Parmi nos observations de macroglobulinémie de WALDENSTRÖM, deux se signalent à l'attention par des symptômes neurologiques.

Après avoir dressé l'inventaire des manifestations neurologiques dans les trois dysglobulinémies majeures que sont la macroglobulinémie, les myélomes et la cryoglobulinémie, nous tenterons d'établir leur communauté anatomique et physiopathologique.

I. — *INVENTAIRE DES FAITS CLINIQUES.*

SIGNES NEUROLOGIQUES AU COURS DES MACROGLOBULINÉMIES.

De la lecture des observations publiées, il ressort que les manifestations neurologiques sont loin d'être exceptionnelles.

Avant même que la maladie ne soit individualisée, BING et NEEL rapportaient, en 1936, deux cas, puis en 1937, BING, FOG et NEEL un nouveau cas d'atteinte du système nerveux associée à

une hyperglobulinémie avec formol-leucogel-réaction positive : il s'agissait de malades accusant des troubles moteurs (paraparésie, signes pyramidaux avec signe de BABINSKI dans un cas), des troubles sensitifs, avec une infiltration périvasculaire de type plasmocytaire au niveau des méninges et des vaisseaux de la moelle.

Depuis lors, de telles manifestations étaient désignées dans la littérature anglo-saxonne sous le nom de « BING-NEEL Syndrom ». On ne peut considérer que ces trois cas étaient effectivement des macroglobulinémies de WALDENSTRÖM puisque les déterminations biochimiques y font défaut ; il est permis toutefois de le présumer.

Quoiqu'il en soit, quelques années plus tard, BICHEL, BING et NILS HARBOE (1950), rapportent le cas d'un homme âgé de 62 ans, présentant une hémiparésie spasmodique avec signe de BABINSKI. Par ailleurs, ce sujet a des épistaxis, une baisse de l'acuité visuelle avec hémorragies rétinienues, des adénopathies ; l'hémogramme révèle une anémie, le myélogramme une lymphocytose ; on note une hyperglobulinémie oscillant entre 75 à 110 g % et à l'ultracentrifugation un composant de constante 20 S : il s'agit donc bien d'une macroglobulinémie. Dans le L. C. R. sont enregistrées une lymphocytose et la présence de globulines ; à l'autopsie enfin, des lésions de radiculo-méningo-myélo-encéphalopathie avec infiltrations périvasculaires massives de plasmocytes, de lymphocytes et de mastocytes.

Il s'agit incontestablement de lésions très particulières qui méritent d'être individualisées dans un cadre nouveau. GARCIN, MALLARME et RONDOT soulignaient tout récemment encore, à propos d'un cas, l'intérêt de ce chapitre nouveau dans l'étiologie de bien des syndromes neurologiques.

Nous avons entrepris d'établir un relevé aussi précis que possible des différentes manifestations neurologiques rapportées au cours de la maladie de WALDENSTRÖM ; la moisson est riche et la diversité des atteintes montre combien ce nouveau chapitre étiologique mérite d'être envisagé.

1° Signes pyramidaux :

— HAAS, en 1956, étudie une hémiplégie avec aphasie ayant régressé d'ailleurs assez rapidement, et accompagnée de troubles psychosomatiques avec délire de persécution ;

— WANNER et SIEBENMANN, en 1957, observent une paraplégie avec état comateux ; il existe à l'autopsie des lésions nerveuses

centrales sur l'intérêt desquelles nous reviendrons par la suite. Ce malade présentait également des lésions vertébrales.

— Dans le cas n° 2 de KAPPELER est noté un syndrome pyramidal, ainsi que dans le cas n° 16 avec hémiparésie et hypertonie ;

— MANDEMA (1956) relate des signes pyramidaux associés à une atteinte méningée ;

— Dans notre cas n° 7, on enregistre une hémiplégie gauche avec coma prolongé.

En bref, dans six cas, dont plusieurs avec contrôle anatomique, existent des signes pyramidaux.

2° Signes extrapyramidaux :

Dans l'un de ses cas, MACKAY signale un tremblement important de type parkinsonien. Dans le cas n° 10 de KAPPELER, c'est un syndrome hémiparkinsonien typique ; dans son cas n° 11, un tremblement.

3° Atteinte du neurone périphérique :

Dans un cas de WUHRMANN ont été notées des douleurs névritiques avec abolition des réflexes.

Le cas de LAYANI semble indiscutable : il s'agit d'une amyotrophie de type ARAN-DUCHENNE.

LAURELL fait état d'une polynévrite avec troubles de la sensibilité.

ZLOTNICK note une aréflexie rotulienne pouvant traduire une atteinte mineure. Le cas récent de GARCIN, MALLARME et RONDOT est un très bel exemple de multinévrite avec poussées évolutives ou régressives.

Notre malade n° 2 accuse des paresthésies avec léger déficit moteur et troubles de la sensibilité profonde au niveau du membre inférieur gauche et diminution des réflexes à ce niveau.

Sans l'affirmer catégoriquement, nous pensons que l'un des cas de BING et NEEL rentre dans cette catégorie.

4° Nerfs crâniens :

L'atteinte de la huitième paire semble très fréquente et une surdité patente ou des troubles plus modérés sont enregistrés par KAPPELER (cas 5 et 9), SCHMIDT, TISCHENDORF et HARTMANN, BICHEL et MACKAY.

Des vertiges ou un déficit labyrinthique objectivé par les épreuves traditionnelles sont présents dans un cas de KAPPELER, un autre de MACKAY et un enfin de FIERE.

Des troubles oculaires existent fréquemment. Leur étude sera faite à part. Signalons seulement ici l'intérêt de ces altérations groupées par BERNEAUD-KÖTZ et JAHNKE, en 1954, sous le vocable de « Fundus paraproteinemicus », et bien étudiées par CAGIANUT et, tout récemment encore, par PAUFIQUE.

Ces manifestations oculaires seraient particulièrement marquées au cours des formes neurologiques de la maladie de WALDENSTRÖM.

BING et NEEL ont observé une névrite optique rétrobulbaire.

5° Hémorragies cérébrales ou cérébroméningées :

MACKAY fait état d'une hémorragie thalamique gauche, et c'est assez souvent qu'une hémorragie cérébrale est notée à l'autopsie. Citons entre autres le cas de SCHAUB avec inondation ventriculaire.

Une hémorragie méningée fut l'incident presque révélateur de l'un des cas de BOUSSER et BOIVIN. On note une telle hémorragie méningée dans le cas n° 7 de KAPPELER, un cas de KANZOW et un cas de WANNER et SIEBENMANN.

6° Le coma paraprotéïnémique :

En 1956, WUHRMANN attire l'attention sur ce qu'il appelle le « coma paraprotéïnémique », étant bien entendu que toutes causes telles que cachexie, azotémie, insuffisance cardiaque, ont été éliminées. Le coma prolongé présenté par notre cas n° 4 est peut-être de cet ordre. Nous reviendrons sur ce point dans notre étude physiopathologique.

7° Troubles psychiques :

Ils accompagnent un syndrome pyramidal dans le cas 9 de KAPPELER, qui se signale par un discret syndrome psycho-organique avec déficit labyrinthique. Dans deux autres de ses cas, les troubles psychiques sont associés à d'autres manifestations neurologiques.

8° L. C. R. :

Selon les auteurs, les modifications du L. C. R. sont variables et facultatives.

Pour KANZOW, on ne rencontre pas la macroglobuline au niveau du L. C. R. Dans un cas, cet auteur a noté une pléiocytose, avec augmentation de l'albumine sans plus, mais il y avait soupçon d'hémorragie méningée.

Dans le cas de LAYANI, il y avait une hyperalbuminorachie, mais le malade présentait un tassement vertébral.

Dans l'un de nos cas, avec vertèbre cunéiforme, nous avons noté une hyperalbuminorachie avec présence de globulines, mais sans macroglobuline.

KAPPELER, dans son cas n° 7, note la présence de globulines, sans macroglobulines également.

MACKAY a pu identifier dans le L. C. R. la présence de macro et de cryoglobuline.

Au terme de ce relevé, nous constatons la richesse, la fréquence, mais surtout la diversité des manifestations d'atteinte du système nerveux. Ces signes peuvent être isolés ou coexister, réalisant des tableaux cliniques échappant à toute systématisation.

De tels faits méritaient d'être regroupés, car ils constituent un ensemble cohérent, dont il nous reste à étudier les bases anatomiques et physiopathologiques. Mais avant de passer à cette étude, il nous a paru intéressant de relater brièvement les manifestations nerveuses observées au cours des autres dysglobulinémies majeures : myélome multiple, cryoglobulinémies.

MANIFESTATIONS NERVEUSES AU COURS DU MYÉLOME MULTIPLE.

Le myélome multiple est une affection dont la connaissance plus que centenaire repose sur de très nombreuses publications, jusqu'à la récente monographie de R. DI GUGLIELMO. Une des perturbations plasmatiques majeures est la dysglobulinémie, dite aussi paraprotéinémie, puisqu'il s'agit de l'apparition d'une globuline étrangère au sérum humain normal.

Parmi les nombreuses manifestations neurologiques rencontrées au cours de la maladie de KAHLER, beaucoup sont des phénomènes banaux ne rentrant pas dans le cadre de cette étude. C'est ainsi que nous éliminerons toutes les manifestations en rapport avec des phénomènes de compression, cérébrale ou spinale. Il reste néanmoins un certain nombre de faits dont une revue générale fut donnée tout récemment par MORIN et coll.

SNAPPER, TURNER et MOSKOWITZ, dans une étude portant sur 97 cas, notent une atteinte du système nerveux central dans deux

cas, une atteinte des nerfs crâniens dans trois cas et onze fois des troubles psychiques.

— *Atteintes des nerfs crâniens* —

CLARKE dans son étude relève 24 cas de la littérature, auxquels s'ajoute l'une de ses observations. L'atteinte porte le plus souvent sur la sixième paire, puis, par ordre de fréquence décroissante, sur la huitième et la cinquième.

— *Manifestations cérébrales* —

Très souvent, les malades accusent de simples céphalées ; parfois un véritable syndrome d'hypertension intracrânienne se trouve réalisé (CLARKE). Des hémiparésies ou hémiplégies sont signalées par SNAPPER, CLARKE, MAHOUDEAU et coll. Des crises comitiales sont survenues plusieurs fois.

— *Troubles psychiques* —

Ils seraient très fréquent. SNAPPER en signale dans onze cas sur une série de 97 malades. Il s'agit de réactions paranoïdes ou d'épisodes confusionnels. DAVIDSOHN insiste sur la fréquence de tels troubles.

— *Coma* —

Dans l'un de ses cas, MORIN fait état d'une dissociation albumino-cytologique avec benjoin paralytique.

L'étude immunoélectrophorétique du L. C. R. ne semble pas avoir fait l'objet de recherches.

L'atteinte du système nerveux périphérique est peu souvent rapportée. Peut être se contente-t-on trop souvent d'un examen superficiel et parle-t-on de douleurs osseuses, courantes dans la maladie de KAHLER, alors qu'un examen plus approfondi révélerait des touches polynévritiques.

MANIFESTATIONS NERVEUSES AU COURS DES CRYOGLOBULINÉMIES.

Isoler des atteintes nerveuses au cours des cryoglobulinémies est une entreprise extrêmement délicate : en effet, il convient de faire la part des étiologies diverses. La cryoglobuline n'est pas, dans l'état actuel de nos connaissances, une dysglobulinémie bien individualisée et spécifique ; il s'agit plus d'une propriété que

peuvent acquérir soit des gamma-globulines normales quantitativement augmentées (kala-azar, cirrhoses), soit des macroglobulines (maladie de WALDENSTRÖM et macroglobulinémies symptomatiques), soit des « paraprotéines » (myélome multiple).

Bien des atteintes nerveuses survenant au cours des cryoglobulinémies sont en fait dues à la modification globulinique associée. Ceci nous reporte à nos deux précédents paragraphes : MACKAY donne deux exemples typiques de cryoglobulinémies accompagnant l'une un myélome multiple, l'autre une maladie de WALDENSTRÖM. Les atteintes nerveuses survenant dans de tels cas sont intéressantes, mais ne méritent pas, de toute évidence, d'être rattachées à la cryoglobulinémie elle-même.

Par contre, un certain nombre de symptômes neurologiques sont le seul fait de la cryoglobulinémie et rentrent dans le cadre de la « pathologie du froid » selon le terme de DUPERRAT. Il s'agit le plus souvent d'atteintes périphériques dont le mécanisme physiopathologique est très particulier. GARCIN, MALLARME et coll. ont fait, en 1957, à propos de leurs observations originales, une étude très complète de ces névrites multiples dont les principales manifestations sont douleurs, myalgies, crampes musculaires et troubles moteurs frustes.

II. — BASES ANATOMIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIQUES.

Le rapprochement entre les trois dysglobulinémies majeures n'est pas seulement de tradition biologique, mais il répond aussi à une parenté clinique sur bien des points. Ainsi nous avons vu que J. BERNARD insistait, à juste titre, sur le caractère hémorragipare qui leur est commun. Reste à savoir si les neuropathies, que nous venons de passer en revue, méritent d'être rapprochées selon une communauté de bases anatomo-histologiques et physiopathologiques.

BASES ANATOMO-HISTOLOGIQUES.

Si nous essayons de schématiser et de classer les différentes lésions observées, nous sommes amenés à distinguer :

1° *Des lésions infiltratives :*

Dans leurs trois cas rapportés en 1936-1937, BING et NEEL remarquaient à l'étude histopathologique des lésions d'infiltration

cellulaire, d'apparence plasmocytaire, à topographie périvasculaire. En 1950, BICHEL, BING et HARBOE soulignent l'extrême diffusion de cette infiltration au niveau du système nerveux, réalisant une radiculo-méningo-myélo-encéphalopathie ; il s'agit dans leur cas de cellules d'apparence plasmocytaire, lymphocytaire, et de mastocytes.

KAPPELER note également dans ses cas contrôlés de telles lésions infiltratives. Dans son étude histologique approfondie de la maladie de WALDENSTRÖM, ZOLLINGER signale l'existence d'infiltrations lympho-plasmocytaires en petits foyers dans le cerveau, la moelle épinière, les méninges. Leur topographie est souvent périvasculaire. Le type cellulaire varie depuis la cellule réticulaire indifférenciée jusqu'au lymphocyte en passant par le plasmocyte typique ou atypique. En ce qui concerne le myélome multiple, MORIN rapporte dans un cas une infiltration à plasmocytes de l'arachnoïde : « dans les mailles de l'arachnoïde, il existe un important infiltrat cellulaire disposé en plages, en bandes ou feutrant l'adventice des vaisseaux de moyen calibre ».

Lorsque des lésions à point de départ osseux ou dure-mérien envahissent de proche en proche et refoulent le système nerveux, ou compriment les vaisseaux cérébraux, il s'agit d'éventualités banalement mécaniques en quelque sorte, au sujet desquelles nous avons précisé d'emblée qu'elles ne retiendraient pas ici notre attention.

2° Lésions exsudatives :

Dans leur cas n° 1, MORIN et coll. soulignent, outre les lésions infiltratives, la présence de rares exsudats fibrineux. LINDESBOOM insiste dans le myélome multiple sur de tels aspects.

ZOLLINGER, en ce qui concerne la macroglobulinémie, rapporte les résultats d'une étude histologique approfondie réalisée par un spécialiste d'histoneurologie (LUTHY) : il constate des exsudations de plasma à partir des vaisseaux dans le parenchyme et des lésions de nécrose cellulaire au voisinage de ces exsudats. Les capillaires et artérioles sont gonflés de substance P.A.S. positive à la coloration de HOTCHKISS-MAC MANUS : on trouve également cette substance P.A.S. positive répandue dans les tissus environnants.

WANNER et SIEBENMANN confirment ces données et décrivent des précipitations de protéine dans le cerveau.

Il s'agit là de lésions tout à fait particulières et spécifiques qui donnent un substrat solide à notre regroupement nosologique.

Ces lésions sont d'ailleurs la base même de l'une des interprétations physiopathologiques.

3° *Lésions thrombotiques :*

Elles semblent peu courantes au cours des macroglobulinémies et des myélomes, mais ont été notées néanmoins dans quelques cas. De telles lésions semblent être surtout l'apanage des cryoglobulinémies, dans lesquelles on peut constater leur présence et leur mécanisme de production au biomicroscope.

4° *Hémorragies :*

Ayant fait antérieurement le relevé de ces complications, nous serons brefs.

C'est, en effet, bien souvent que l'on constate à l'autopsie des hémorragies de siège et d'importance variables : cérébrales, cérébroméningées, méningées, ventriculaires ou spinales. Les ruptures portent sur des vaisseaux de petit calibre.

BASES PHYSIOPATHOLOGIQUES.

Nous venons de voir que la survenue de manifestations neurologiques variées au cours des dysglobulinémies majeures est un fait qui, pour n'être pas courant, n'est néanmoins pas exceptionnel ; des documents anatomiques dignes de foi apportent des éléments très particuliers dans ce domaine : est-ce à dire que ces manifestations méritent d'être regroupées en un cadre étiologique et physiopathologique nouveau ? Un grand sens critique est ici nécessaire, et l'on ne doit établir une relation de cause à effet qu'avec circonspection.

En premier lieu, il convient d'éliminer toutes les manifestations que nous appellerons « de rencontre ». La maladie de KAHLER en effet, touche des sujets en moyenne âgés de 60 à 65 ans, et la macroglobulinémie de WALDENSTRÖM des sujets de 65 à 70 ans. De telles affections rejoignent donc le domaine de la gériatrie. Il est bien évident que l'âge, la sénescence et l'artériosclérose, qui vont le plus souvent de pair, favorisent l'apparition de phénomènes neurologiques. Toute hémiplégie, par exemple, survenant au cours d'une macroglobulinémie, ne doit donc pas être imputée à la seule perturbation globulinique.

D'autre part, ces dysglobulinémies s'accompagnent parfois d'atteintes rénales, d'atteintes cardiaques, de cachexie, et un bon

nombre de manifestations nerveuses peuvent relever de ces atteintes concomitantes. De tels faits ne méritent pas d'être individualisés en un cadre spécial, et nous les éliminons à priori.

Nous éliminons de même tout signe neurologique dû à une cause extrinsèque, telle que compression médullaire au cours d'un myélome multiple avec tassement vertébral, ou lésions d'irritation corticale en rapport avec une tuméfaction à point de départ osseux. Le mécanisme physiopathologique de tels phénomènes n'a rien de spécifique.

Nous pourrions également discuter la valeur de toute manifestation due à un processus hémorragique. L'hémorragie cérébrale, par exemple, est chose courante dans la pathologie de la sénescence. Néanmoins, on peut ici incriminer déjà une prédisposition toute particulière des sujets dysglobulinémiques ; en effet, comme J. BERNARD l'a souligné, toute dysglobulinémie, ne serait-ce que l'augmentation quantitative des globulines, est hémorragipare (purpura hyperglobulinémique de WALDENSTRÖM). Le facteur responsable est mal élucidé jusqu'à présent : il semble que des mécanismes multiples soient en jeu, d'ailleurs variables selon les cas, ainsi que nous l'avons exposé.

La cryoglobuline, nous l'avons déjà signalé, ne mérite que rarement d'être individualisée comme un facteur spécial, car elle est souvent une propriété accessoire lors d'un trouble plus important (macroglobuline, gamma globuline anormale). Néanmoins, en tant que cryoglobuline, elle peut être à l'origine de troubles neurologiques ; nous entrons alors dans la « pathologie du froid » et les signes sont essentiellement périphériques. Il s'agit de névrites ischémiques par hémagglutination et gélification sous l'action du refroidissement, aboutissant à l'ischémie. GARCIN et coll. ont rappelé ce mécanisme dans leur récente étude. Un tel phénomène est d'ailleurs prouvé et objectivé dans le domaine ophtalmologique par l'observation au biomicroscope de la circulation dans les petits vaisseaux sous l'influence du refroidissement (HARDERS).

Quittant le domaine des cryoglobulines, nous pouvons également signaler que myélome multiple et surtout macroglobulinémie s'accompagnent d'une hyperviscosité prouvée, qui à elle seule peut être rendue responsable de thromboses et d'ischémie, mais peut aussi combiner ses effets à ceux de l'hyperplaquetose.

Par le biais des troubles hémorragiques, nous touchons à la notion de « mécanisme toxique », invoqué à l'échelon du rein et des vaisseaux. N'aurait-il pas son homologue à l'égard du tissu

nerveux ? L'existence d'exsudats périvasculaires (ZOLLINGER), de précipitations de protéines dans les espaces lymphatiques (WANNER et SIEBENMANN), la constatation de cellules sécrétantes au niveau de tous les éléments nerveux, la mise en évidence enfin dans quelques cas de macroglobulines dans le L. C. R. sont les bases de cette théorie toxique.

En ce qui concerne le myélome, LINDESBOOM et MULDER parlent d'encéphalose due aux troubles globuliniques. WANNER et SIEBENMANN parlent également d'encéphalose dans la maladie de WALDENSTRÖM.

Cette notion d'action toxique de la dysglobulinémie se retrouve d'ailleurs au niveau des vaisseaux, du myocarde, du rein. On peut également établir un rapprochement avec les atteintes nerveuses rencontrées au cours d'amylose, de dyslipoidoses (FURTADO, Van BOGAERT) où ce mécanisme est également invoqué. Il s'agit là d'un processus physiopathologique qui est très spécial à ces affections métaboliques et qui, fondé sur des arguments anatomiques, justifie un rapprochement de toutes ces atteintes nerveuses.

En conclusion, il apparaît que des atteintes nerveuses diverses, centrales ou périphériques, sont relativement fréquentes au cours des affections groupées sous le vocable « dysglobulinémies », à savoir myélome multiple, macroglobulinémie et, quelque peu à part, cryoglobulinémie. Cette dernière peut être responsable des troubles nerveux périphériques par mécanisme particulier de gélification au froid.

Mis à part les troubles nerveux qui dépendent de mécanismes physiopathologiques banaux ou de rencontre, toute dysglobulinémie en général peut atteindre le système nerveux du fait de lésions infiltratives, exsudatives, thrombotiques et hémorragiques.

Parmi les multiples mécanismes des atteintes vasculaires, une action capillaro-toxique des globulines anormales apparaît très vraisemblable ; et il y a tout lieu de penser qu'elle a son homologue à l'égard du système nerveux.

Quoi qu'il en soit des interprétations physiopathologiques, les faits cliniques et anatomo-histologiques autorisent à individualiser un chapitre étiologique nouveau, auquel le neurologue devra penser en maintes circonstances, celui des « Neuropathies dysglobulinémiques ».

MANIFESTATIONS OPHTALMOLOGIQUES FOND D'ŒIL DYSPROTEINEMIQUE

Relativement fréquentes au cours de la macroglobulinémie, les manifestations ophtalmologiques comportent pour une part des phénomènes banaux, n'évoquant en rien la maladie en cause, mais également des éléments spécifiques pouvant orienter, voire même révéler un cas méconnu. De même que l'on a pu isoler et définir un « fond d'œil leucémique », il semble que l'on puisse parler d'un « fond d'œil dysprotéïnémique ». Le terme même de « fundus paraproteinemicus » fut proposé, pour la première fois, par BERNEAUD-KÖTZ et JAHNKE, en 1954. Nous lui préférons celui de « fundus dysproteïnemicus », car le terme « paraprotéine » définit actuellement un domaine restreint d'anomalies, alors que tout un groupe d'affections peut entraîner semblables modifications du fond d'œil, et que notre étude, ici encore, s'étend au-delà de la macroglobulinémie.

I. — *INVENTAIRE DES CAS PERSONNELS ET DE LA LITTÉRATURE.*

FOND D'ŒIL AU COURS DES MACROGLOBULINÉMIES.

1° *La fréquence* des altérations semble assez importante dès l'instant qu'on s'attache à les dépister. JAHNKE estime avoir rencontré des anomalies dans un tiers des cas, sur un total de 33 cas. CAGIANUT note une atteinte de l'organe visuel 13 fois sur 20, et estime que la fréquence globale est de $\frac{2}{3}$ des cas. KAPPELER a noté six fois des anomalies sur dix cas étudiés. D'autre part, dans sa revue générale portant environ sur 126 cas rapportés dans la littérature mondiale, cet auteur relève des modifications 34 fois. Nous retrouvons donc cette proportion globale d'au moins $\frac{1}{3}$ des cas.

Dans nos sept cas, nous relevons trois fois des anomalies patentées et une fois nous avons pu mettre en évidence des anomalies uniquement par la manœuvre de compression du globe oculaire. Nos recherches bibliographiques personnelles, menées

parallèlement à celles de KAPPELER, nous ont donné la même proportion moyenne de $1/3$ des cas.

2° *Circonstances d'apparition* : ce peut être dans le cadre du bilan d'une macroglobulinémie que l'on est amené à demander un examen des fonds d'yeux. Il est classique de dire que l'on ne trouve bien souvent qu'à ce niveau la traduction de la dyscrasie, alors qu'elle est encore muette par ailleurs. Mais il peut arriver qu'un ophtalmologiste averti attire l'attention sur un tel aspect et révèle ainsi la maladie chez des sujets avant consulté pour une banale baisse de l'acuité visuelle. Celle-ci est alors un véritable « symptôme d'alarme », d'où l'intérêt de bien savoir interpréter et de bien connaître le « fundus dysproteïnemicus ». Il en était ainsi en particulier dans les cas de BERNEAUD-KÖTZ et JAHNKE et de FERRIMANN, ANDERSON.

Ces lésions peuvent apparaître rapidement (deux semaines dans un cas de KAPPELER) ; elles peuvent s'estomper en cours d'évolution, comme cela se produisit dans une de nos observations au cours de laquelle des hémorragies furent constatées lors du premier examen, mais jamais retrouvées dans les huit années qui suivirent.

Enfin, comme nous le soulignerons par la suite, en dehors des manifestations patentes, d'autres demandent à être recherchées et pour cela il est nécessaire d'orienter l'examen. La fréquence des signes oculaires serait alors bien supérieure à $1/3$ des cas.

Par rapport à l'évolution générale de la maladie, les lésions oculaires seraient le plus souvent tardives, mais, par contre, précoces lorsqu'il existe un syndrome neurologique, selon CAGIANUT.

3° *Anomalies rencontrées dans nos observations* :

— Cas REC... (observation n° 1) —

Hémorragies péripapillaires bilatérales avec, par endroits, aspect de suffusion en nappes. Quelques exsudats. Veines de stase avec artères à reflets blanchâtres.

— Cas THO... (observation n° 3) —

Examen pratiqué au début de la maladie (20-2-52). Aspect des fonds d'yeux pâle. Oedème diffus rétinien. Hémorragies disséminées, pâles, dont quelques-unes à centre clair.

V. O. D. $1/10$ - V. O. G. $4/10$.

Résistance capillaire conjonctivale normale (38).

Les examens pratiqués à plusieurs reprises par la suite se sont avérés pratiquement normaux.

— *Cas NI...* (observation n° 6) —

Veines turgescentes et moniliformes. Pas d'hémorragies.

T. A. R. = 20/60.

— *Cas EHR...* (observation n° 7)

On note, dès le début de la pression dynamométrique, un effacement des veines sur le disque optique.

Les premières pulsations artérielles apparaissent aux environs de 30 g. Dès qu'elles ont pris un peu d'ampleur commence à apparaître sur le disque optique dans les gros troncs veineux un courant granuleux veineux très net. Ce courant granuleux gagne rapidement au fur et à mesure de l'augmentation de la compression pour l'arbre veineux au niveau du pôle postérieur. Le phénomène est très net et aboutit à une fragmentation de la colonne sanguine.

Le courant granuleux artériel apparaît également au voisinage de la pression artérielle maxima qui est ici aux environs de 70 grammes.

Nous rencontrons donc quatre fois sur sept des anomalies parmi lesquelles nous enregistrons des faits assez divers allant de la simple turgescence veineuse aux hémorragies, dont certaines à centre clair, et aux exsudats. Dans le dernier cas enfin, seule la compression du globe décelait une anomalie.

Or ceci est tout à fait conforme aux données de la littérature.

4° *Revue générale des manifestations oculaires au cours des macroglobulinémies :*

L'attention semble avoir été attirée sur de telles lésions par BERNEAUD-KÖTZ et JAHNKE, en 1954, qui définirent le « fundus paraproteinemicus » et établirent un rapprochement avec les constatations plus anciennes (1947) de WAGENER et RUCKER, constatations faites au cours du myélome multiple.

Si dans de nombreuses observations de macroglobulinémie, il est fait mention d'anomalies du fond d'œil, peu de travaux ont été consacrés à une étude systématique de la question. En 1955, DANIS, BRAUMANN et COPPEZ font une très belle revue des « lésions du fond d'œil au cours de certaines hyperprotéinémies » ; mais cette étude porte surtout sur des cas de myélome ou d'hyperprotéinémies n'ayant pas bénéficié d'examen tels qu'ultracentrifugation ou immuno-électrophorèse ; il plane donc une incertitude sur l'étiquette exacte de tels cas, l'hyperprotéinémie étant le seul fait certain.

Un an plus tard, RENARD, SARAUX et VERGEZ envisagent d'une manière plus générale le fond d'œil des dysglobulinémies hémorragipares.

En 1958, DONDERS rapporte ses constatations au cours d'une maladie de WALDENSTRÖM avec cryoglobulinémie associée.

Tout récemment, PAUFIQUE et ROYER font état de trois cas fort intéressants, l'un de macroglobulinémie symptomatique, le deuxième d'une macroglobulinémie essentielle, le troisième étant un myélome avec possibilité de macroglobulinémie associée.

Dans sa revue générale, KAPPELER consacre un petit paragraphe aux anomalies du fond d'œil et fait état de ses constatations. Citons enfin le travail très documenté de CAGIANUT qui apporte, entre autres, des documents anatomiques du plus grand intérêt.

Si nous faisons une étude analytique des anomalies rencontrées, nous voyons que l'on peut décrire :

A. — *Des hémorragies rétiniennes :*

C'est le cas de nos deux premières observations. C'est l'anomalie rencontrée le plus fréquemment, peut-être parce que la plus facile à constater. Les hémorragies sont, en général, nombreuses et diffuses sur tout le champ de la rétine. Leur aspect et leurs dimensions peuvent être variables : hémorragies en bandes, en taches ou en nappes, parfois même hémorragies punctiformes (rétinite micropunctuée dans deux cas de FAYOLLE). Ces hémorragies sont peu extensives, semble-t-il. Elles peuvent avoir dans quelques cas une topographie périvasculaire ou, au contraire, être sans relation avec les vaisseaux. Les hémorragies centrées sur un point blanc seraient exceptionnelles (PAUFIQUE), différenciant ainsi la rétinite leucémique ; et pourtant l'un de nos cas présentait cet aspect.

B. — *Des modifications veineuses :*

Celles-ci sont fréquentes à condition de bien les rechercher. Elles sont du plus grand intérêt. Les lésions rappellent et peuvent simuler soit la thrombose de la veine centrale de la rétine, soit les lésions observées au cours des leucémies ou des polyglobulies. On constate une dilatation importante des veines qui sont turgescentes ; mais de plus celles-ci présentent des tortuosités et surtout des irrégularités de calibre : on est amené à évoquer un aspect « boudiné » (PAUFIQUE), en forme de « collier de perles » ou en forme de « chapelet de saucissons » (KORSTEN, BERNEAUD-

Körz). Un tel aspect est rencontré dans notre troisième cas. Parfois, on note seulement un aspect de striction annulaire limitée, pâle. Nous verrons la signification physiopathogénique de telles anomalies.

La discrimination avec la thrombose de la veine centrale est d'autant plus délicate que de véritables thromboses ont pu être rapportées (FIERE, ASCENZI, LEVRAT, WALDENSTRÖM).

C. — *Des exsudats :*

Les exsudats sont moins souvent décrits que les anomalies précédentes. Néanmoins, il en est fait mention dans quelques cas. KORSTEN, en particulier, décrit de fins exsudats blanchâtres en général voisins des vaisseaux. KAPPELER en rencontre dans deux de ses observations. Nous-mêmes en avons observé dans notre premier cas.

D. — *Des troubles de l'hémodynamique :*

Ceux-ci sont très intéressants, mais demandent à être recherchés. Il s'agirait là, selon le terme de KORSTEN, d'un « stade précoce ». Les faits ont bien été étudiés par DANIS et coll. et repris par PAUFIQUE. Lorsqu'on applique l'ophtalmodynamomètre de BAILLART, on provoque progressivement une succession de phénomènes que l'on peut ainsi schématiser :

- aplatissement des troncs veineux de la papille ;
- apparition de pulsations artérielles systoliques à ce niveau ;
- quand l'amplitude des pulsations artérielles s'accroît, apparition d'un courant granuleux dans les veines. La colonne sanguine se fragmente en d'innombrables petits grains rouges, animés d'un mouvement continu dirigé vers la papille ;
- si on augmente la compression, apparition d'un courant granuleux artériel cette fois.

Ces manifestations peuvent être le seul stigmate d'atteinte du fond d'œil, comme c'est le cas de notre quatrième malade, d'où l'intérêt de leur recherche.

E. — *Des troubles accessoirement rencontrés :*

L'œdème papillaire est exceptionnel, mais a pu néanmoins être noté dans quelques cas. CAGIANUT en rapporte trois exemples. Un œdème péripapillaire est également noté quelquefois.

Des atteintes artérielles sont parfois aussi enregistrées, mais leur valeur doit être discutée, pouvant être en rapport avec une

affection concomitante. Dans des cas exceptionnels, on a décelé une thrombose artérielle (KAPPELER). Enfin, REVOL signale dans un cas la présence de microanévrismes.

Un foyer de chorio-rétinite dû à une infiltration cellulaire spécifique a été décrit dans un cas de KAPPELER. Ce fait est tout à fait exceptionnel.

Une atrophie optique a été rapportée par HAAS et HAGEN.

F. — *La baisse de l'acuité visuelle.*

Quand elle est signalée, elle est en rapport avec les lésions hémorragiques ou exsudatives de la région maculaire.

L'amblyopie a été signalée dans de rares cas, en particulier par KAPPELER.

Si nous voulons donc résumer ces diverses constatations, nous soulignerons les éléments essentiels du « fundus dysproteïnemicus ». Ce sont :

- la turgescence, la sinuosité et l'irrégularité de calibre des veines ;
- les hémorragies, généralement nombreuses et de divers types ;
- parfois l'existence d'exsudats rétiens ;
- des troubles de l'hémodynamique avec apparition de courant granuleux bien visible lors de la compression du globe oculaire.

Manifestations ophtalmologiques diverses.

Il s'agit là de faits rencontrés plus rarement, mais dont l'intérêt reste néanmoins certain.

A. — *Une tuméfaction des glandes lacrymales* a pu être signalée. Elle s'intègre alors dans le cadre de la prolifération réticulo-endothéliale. Un syndrome de SJÖGREN a été décrit par BERNEAUD-KÖTZ et par WUHRMANN. Une association de ce syndrome de SJÖGREN avec un syndrome de MICKULICZ fut également décrite par MACKAY et FANKHAUSER.

A la lecture de ces faits, il ressort qu'une prolifération cellulaire était en cause au niveau des glandes lacrymales et parotides.

B. — *Iridocyclite chronique* : CAGIANUT fait état de telles manifestations dans deux cas, et les attribue à une apparition de paraprotéines dans l'humeur aqueuse, ainsi qu'à une infiltration du corps ciliaire par les cellules proliférantes en cause.

G. — *Glaucome* : un glaucome très douloureux s'est installé dans un cas de CAGIANUT à la suite de l'exsudation dans la chambre antérieure.

MODIFICATIONS DU FOND D'ŒIL AU COURS DU MYÉLOME.

Nous serons beaucoup plus brefs sur cette question ; en effet, la description des anomalies rencontrées est absolument superposable à ce que nous avons décrit à propos des macroglobulinémies. De plus, il s'agit de faits connus depuis plus longtemps puisque WAGENER et RUCHER en firent une étude approfondie dès 1947.

La fréquence des troubles oculaires au cours du myélome semble toutefois moins grande qu'au cours des macroglobulinémies : sur seize cas de myélomatose rapportés par DANIS, des lésions n'ont été observées que trois fois ; encore faut-il souligner que deux fois, il s'agissait d'un myélome avec cryoglobulinémie. DANIS et coll. ont tenté d'apprécier la fréquence des troubles selon les différentes variétés d'hyperglobulinémies, mais, comme ces auteurs le font d'ailleurs remarquer, bien des observations manquent de critères exacts d'identification de la globuline. Il est difficile dans de telles conditions d'établir une relation éventuelle entre la viscosité du sérum et les lésions du fond d'œil.

Si l'on peut rencontrer toutes les anomalies décrites précédemment, au cours du myélome multiple les hémorragies rétinienues seraient surtout fréquentes (CAGIANUT).

Pour nous résumer, nous dirons donc qu'au cours du myélome multiple simple, les altérations du fond d'œil existent assez souvent ; elles sont peut-être moins fréquentes qu'au cours des macroglobulinémies et se caractérisent surtout par la présence d'hémorragies rétinienues.

MANIFESTATIONS OPHTALMOLOGIQUES DES CRYOGLOBULINÉMIES.

Bien des confusions règnent à propos de ces cryoglobulines. La gélification par le froid est une propriété que peuvent acquérir diverses globulines : gamma globulines anormales de la maladie de KAHLER, gamma globulines normales qualitativement, mais en quantité accrue, des cirrhoses ou du kala-azar, macroglobulines enfin. Donc, dans l'état actuel de nos connaissances, la cryoglobuline ne mérite pas d'être individualisée en elle-même,

mais elle doit être accompagnée de la désignation du trouble globulinique concomitant.

En ce qui concerne les anomalies oculaires décrites au cours des cryoglobulinémies, nous pouvons distinguer deux ordres de faits :

A. — La plupart des anomalies, superposables à celles que nous avons décrites précédemment, sont le fait de la macroglobuline ou de l'hypergammaglobulinémie normale ou anormale. La cryoglobulinémie n'apporte ici rien de plus.

B. — La cryoglobulinémie peut être tenue pour spécifiquement responsable d'anomalies de la circulation conjonctivale. Une belle démonstration en a été apportée par l'application d'un bloc de glace sur les paupières fermées, suivie de l'étude de la circulation des vaisseaux conjonctivaux à la lampe à fente. Ainsi que WHEELER et DONDERS l'avaient déjà signalé, on constate alors un ralentissement de la circulation au niveau de ces vaisseaux. Comme le dit PAUFIQUE, il s'est constitué un véritable syndrome de RAYNAUD au froid localisé.

II. — *ETUDE PHYSIOPATHOLOGIQUE.*

Après cette longue étude analytique des altérations oculaires rencontrées au cours de la macroglobulinémie et des autres dysglobulinémies, il nous reste à étudier les mécanismes physiopathologiques pouvant être invoqués.

1° Il n'existe que peu de *documents anatomiques* sur la question et les seuls travaux que nous avons trouvés sont ceux de ZOLLINGER et de CAGIANUT. ZOLLINGER et EGG (1953), LANDOLT ont constaté une coloration allant du gris au vert-jaune de la rétine avec des dépôts protéiniques à ce niveau.

ZOLLINGER a constaté une fois un décollement partiel de la rétine avec précipitation dans la chambre antérieure.

KAPPELER fait enfin état d'un foyer d'infiltration cellulaire spécifique rétinien, mais CAGIANUT insiste sur la rareté de tels faits.

Dans une étude récente, CAGIANUT fait état de trois cas comportant une étude histologique minutieuse dont nous donnerons ici un bref résumé ; il constate :

« des stigmates d'une forte exsudation intra et rétro-rétinienne, non inflammatoire, qui provoque le plus souvent un décollement de la rétine plus ou moins prononcé au pôle postérieur ;

« la rétine est épaissie et imbibée d'une masse homogène fortement éosinophile. Ces inclusions en forme de gouttelettes se groupent surtout autour du nerf optique et de la région maculaire. Elles occupent toutes les couches de la rétine et parfois l'espace rétro-rétinien » ;

« les grands vaisseaux contiennent également la même substance qui, par sa coloration intense, fait penser à la fibrine. Il s'agit néanmoins, comme l'analyse histo-chimique le prouve, vraisemblablement de paraprotéines d'origine sérique ;

« absence (dans trois cas) d'infiltration cellulaire ;

« de petites hémorragies intrarétiniennes complètent ce tableau ;

« la masse cellulaire et homogène remplit également la chambre antérieure ;

« la région du canal de Schlemm est infiltrée par quelques cellules lymphoïdes et histioplasmocytaires tandis que de nombreuses cellules tissulaires basophiles ont envahi le corps ciliaire.

« En résumé, il existe un syndrome caractéristique de la macroglobulinémie représenté par un décollement central et bilatéral de la rétine du type exsudatif ».

Ces documents de CAGIANUT sont du plus haut intérêt et permettent de formuler quelques hypothèses physiopathogéniques.

2° *Mécanismes physiopathologiques.* — Etant données les analogies iconographiques entre les lésions du « fundus dysproteïnemicus » et celles du fond d'œil leucémique, on a tenté tout d'abord d'assimiler leurs mécanismes de production, si tant est que les lésions du fond d'œil leucémique soient expliquées !

Mais une différence fondamentale sépare ces deux ordres de faits : dans l'un il y a pleiocytose sanguine ; dans l'autre, il n'en est rien. Or, il semble prouvé qu'il existe une certaine relation entre le pourcentage des éléments figurés circulants et la fréquence des lésions.

C'est l'augmentation de la viscosité sanguine qui est le plus souvent incriminée : elle serait responsable de la turgescence veineuse et des troubles de l'hémodynamique. Or, il est bien connu que la viscosité est très augmentée au cours des macroglobulinémies (WALDENSTRÖM), ainsi qu'au cours du myélome multiple.

Il s'agit donc d'un mécanisme très valable. Cette hyperviscosité peut également être un facteur de thrombose, comme le souligne BERNEAUD-KÖTZ.

Pour ce qui est des hémorragies, le mécanisme est bien plus incertain. Ayant étudié cette question en un chapitre spécial, nous pouvons schématiser les principaux facteurs invoqués :

— la thrombocytopénie est généralement peu marquée ; elle existait dans un cas de PAUFIQUE ;

— une hyperhéparinémie a pu être décelée au cours de quelques cas de macroglobulinémie. L'augmentation des cellules basophiles tissulaires parfois constatée en serait responsable ;

— les altérations du complexe prothrombinique y sont assez fréquentes (LONG) ;

— le facteur vasculaire semble des plus importants. On incrimine une altération des parois vasculaires pour laquelle divers éléments ont été tour à tour invoqués : anoxémie par ralentissement circulatoire, distension avec extravasations favorisées par la stase due elle-même à l'hyperviscosité, action toxique propre de l'hyperglobulinémie pour les parois vasculaires (WALDENSTRÖM, J. BERNARD). La question n'est pas actuellement parfaitement résolue.

Nous avons vu enfin que la qualité de « cryoglobuline » pouvait entraîner des lésions par le refroidissement. C'est la « pathologie du froid » dont parle DUPERRAT. Cependant, la part de ce mécanisme semblerait assez réduite ; en effet, McCOMBS et McELROY font remarquer que les anomalies sanguines caractérisées par une agglutinabilité des globules rouges sous l'action du froid, sans modifications quantitatives des protéines, ne s'accompagnent pas de lésions du fond d'œil.

Au terme de cette étude, nous voyons combien les anomalies du fond d'œil peuvent présenter d'intérêt au cours des dysglobulinémies et en premier chef au cours des macroglobulinémies. L'originalité iconographique et physiopathologique de telles lésions justifie l'individualisation d'un « fundus dysproteinemicus » selon la conception de WAGENER, puis de BERNEAUD-KÖTZ et JAHNKE. La connaissance d'un tel aspect et l'étude de l'hémodynamique oculaire peuvent permettre à un ophtalmologiste averti d'orienter utilement le diagnostic.

MANIFESTATIONS PLEURO-PULMONAIRES

Nous ne saurions séparer les manifestations pulmonaires des manifestations pleurales, bien que ces dernières puissent n'être qu'une expression localisée d'un tableau de polysérite diffuse. En fait, le plus souvent, les unes et les autres s'intriquent et relèvent d'un même mécanisme de production.

Nous décrirons donc la symptomatologie pleuropulmonaire du « poumon macroglobulinémique » ; puis après avoir rappelé les connaissances beaucoup plus classiques concernant le « poumon myélomateux », nous esquisserons entre eux un rapprochement qui nous semble se justifier par des similitudes anatomiques et physiopathologiques.

I. — *STIGMATES PLEUROPULMONAIRES AU COURS DE LA MACROGLOBULINEMIE.*

Nous n'avons trouvé aucun travail qui les envisage dans leur ensemble. La thèse récente de M. GIROGUY (Paris, 1958) « Contribution à l'étude des épanchements séreux des hémopathies », mentionne un cas de macroglobulinémie repris dans le travail de MM. JUSTIN BESANÇON et coll. D'autre part, CREYSSEL et coll. à propos de huit observations, détaillées par FIERE dans sa thèse, attirent l'attention sur un aspect radiologique particulier noté dans trois cas.

Bien des observations font allusion simplement à des épisodes « congestifs » sans préciser davantage les circonstances d'apparition, les aspects radiologiques et l'évolution. Néanmoins, on peut schématiquement distinguer trois ordres de faits :

A. — INFECTIONS PULMONAIRES :

Notre deuxième cas en est un exemple particulièrement typique, et toute l'histoire de la malade est parsemée d'épisodes dits « grippaux » ou de « congestion pulmonaire » toujours très sensibles aux antibiotiques banaux, mais dont le caractère récidivant est manifeste.

Dans six cas sur sept, nous possédons des clichés pulmonaires qui ne nous ont jamais révélé d'anomalies appréciables.

On retrouve assez souvent, dans les cas rapportés, mention de tels épisodes congestifs, mais il serait téméraire de les rattacher à la maladie elle-même. Leur caractère récidivant présente néanmoins un intérêt particulier sur lequel nous reviendrons dans notre étude physiopathologique.

KAPPELER rapporte deux cas avec bronchite ou pneumonie récidivante.

B. — ASPECTS RADIOLOGIQUES CARACTÉRISTIQUES :

CREYSSEL et coll., ainsi que FIERE, soulignent, à propos d'une étude portant sur huit cas, un aspect radiologique tout à fait particulier :

1° Cas 2 de FIERE : adénopathies hilaires droites. Image micronodulaire diffuse prédominant aux bases.

2° Cas 4 de FIERE : adénopathies médiastinales droites. Image micronodulaire des deux poumons prédominant à la base gauche.

3° Cas 8 de FIERE : image infiltrative réticulo-nodulaire gauche.

De même OETTGEN et SCHAMAUN rapportent chacun un cas avec aspect radiologique de « miliaire ».

Ces documents radiologiques évoquent de toute évidence les aspects rencontrés au cours des réticulopathies d'une manière générale ; et nous verrons qu'ils correspondent à une réalité anatomique.

C. — MANIFESTATIONS PLEURALES :

Elles sont très rares ; M. GIROGY n'en relève que sept cas sur un total de 54 observations dépourvues. Encore faut-il ajouter que cinq fois cet épanchement pleural s'intègre dans le cadre d'une polysérite. Nous avons, pour notre part, trouvé dans la littérature trois autres cas : celui de NOACH, celui de KAPPELER (cas 9) et celui de LELBACH.

Il s'agit alors d'épanchements récidivants, tenaces et assez abondants, à prédominance quasi exclusive d'éléments lympho-réticulaires (NOACH, KAPPELER). Dans le cas de M. GIROGUY, on

comptait 98 % de lymphocytes et ceux-ci étaient très nombreux. Chimiquement, le liquide se caractérise par une teneur globale très élevée en protides : 90 ‰ (KAPPELER) et 78 ‰ (MALLARME) et, à l'analyse qualitative, par la présence abondante de globulines parmi lesquelles la macroglobuline en quantité appréciable. C'est ainsi que, dans le cas de M. GIROGUY, l'ultracentrifugation du liquide pleural décèle un pourcentage de 13 % de macroglobuline de constante 16,3. De même, KAPPELER met en évidence le constituant lourd de constante 18,5 à raison de 37 ‰. La composition du liquide pleural est donc très voisine de celle du sérum.

II. — STIGMATES PLEUROPULMONAIRES AU COURS DE LA MALADIE DE KAHLER : « LE POUMON MYELOMA-TEUX ».

Il s'agit là de faits mieux connus, grâce aux travaux de nombreux auteurs, parmi lesquels nous citerons COSTE et DELBARRE, PUECH, LOUBATIÈRES et coll., les auteurs lyonnais et M^{me} YTHIER (Thèse, Paris 1956). Nous avons souligné à plusieurs reprises la fréquence de ces manifestations qui se répartissent en trois modalités, soit pneumopathies révélatrices de la maladie de KAHLER, soit pneumopathies survenant en cours d'évolution, soit atteintes pleuropulmonaires terminales.

Cliniquement ces pneumopathies ont peu de caractères particuliers, si ce n'est leur début souvent brutal ; leur évolution rapidement régressive sous l'influence de l'antibiothérapie (pénicilline) ; leur caractère récidivant. Sur le plan radiologique, les images sont souvent banales, pleurales (scissurites) ou parenchymateuses (bronchiques ou infiltratives) ; parfois cependant, elles sont macronodulaires (YTHIER) ou réticulo-granitées pseudomiliaires (SARIC).

Quant aux épanchements séreux, ils restent rares. M. GIROGUY en relève six cas sur une centaine d'observations. Le liquide peut être riche en plasmocytes et chargé en protéines. Dans le cas de CORDONNIS, il contenait un corps de BENCE-JONES. Souvent à l'autopsie, une infiltration plasmocytaire parenchymateuse est sous-jacente à l'épanchement.

L'analogie des faits relevés au cours du myélome multiple et de la macroglobulinémie incite à les rapprocher sur la base de documents anatomiques qu'il convient maintenant d'étudier.

III. — BASES ANATOMIQUES.

A. — MALADIE DE WALDENSTRÖM.

Les documents sont extrêmement rares, mais des plus convaincants. LELBACH trouve une infiltration spécifique du parenchyme pulmonaire. OETTGEN et SCHAMAUN décrivent également des infiltrations typiques lympho-plasmo-réticulaires du parenchyme et des bronches. ZOLLINGER, dans son étude anatomique importante sur la maladie de WALDENSTRÖM, ne fait pas mention de recherches en ce domaine. La cytologie lymphocytaire importante des épanchements est également à retenir.

B. — MYÉLOME.

Les données anatomiques y sont également assez rares et divergentes, tantôt lésions banales de pneumonie, de broncho-pneumonie ou de congestion (MULLER et coll.), tantôt, plus rarement, lésions micronodulaires formées d'éléments plasmocytaires.

PUECH, dans un cas particulièrement bien étudié, note :

— des lésions parenchymateuses, avec hypertrophie des parois alvéolaires dans lesquelles on trouve des nodules plasmocytaires ;

— des lésions bronchiques donnant macroscopiquement l'impression d'un « blindage calcaire » ; au microscope apparaissent une infiltration plasmocytaire de la sous-muqueuse et des nodules dans l'espace fibro-conjonctif péribronchique ; enfin le cartilage bronchique est calcifié ;

— des lésions vasculaires, respectant les veines, mais atteignant les artères avec hyalinose de la paroi, thrombose et zones de calcification.

M^{me} YTHIER note également des lésions d'infiltration de type plasmocytaire au voisinage des bronches dans l'espace cellulaire sous-muqueux.

L'anatomie pathologique nous conduit donc à distinguer des lésions banales et des lésions spécifiques.

IV. — PHYSIOPATHOLOGIE.

Une étude physiopathologique commune aux deux affections se justifie par un même substratum anatomique.

1° *Les lésions d'infiltration* cellulaire spécifique (plasmocyte ou cellule lymphoréticulaire) peuvent rendre compte de tableaux radiologiques d'aspect micronodulaire ou réticulé. Ces lésions peuvent également constituer un point d'appel pour un processus infectieux. Il semble que l'infiltration cellulaire soit une manifestation localisée de la prolifération générale, et doit être très nettement scindée de la pneumonie à plasmocytes décrite chez des nourrissons par LINELL et GORMSEN, traduisant une infection virale probable, et réalisant une plasmocytose réactionnelle.

2° *Les infections pulmonaires* récidivantes, en l'absence de lésions spécifiques, s'expliquent moins aisément. Cependant, il ne faut pas oublier une notion générale qui s'applique en particulier aux manifestations pulmonaires, à savoir la fragilité de tels malades devant l'infection. Il est prouvé qu'en dépit d'un chiffre global important de globulines, les malades atteints de myélome ou de macroglobulinémie se comportent en présence de l'infection comme des hypo-gamma-globulinémiques, pour ne pas dire des agamma-globulinémiques.

ZINNEMANN a pu montrer, au cours de la maladie de KAHLER, l'absence d'immunisation vis-à-vis de polysaccharides pneumococciques ou de *Brucella abortus bovis*, ainsi que l'inefficacité de vaccins typhoparatyphiques, alors que ces divers antigènes provoquent chez le sujet sain l'apparition d'anticorps vérifiée par les tests de précipitation. De même, LAYANI, injectant des doses d'anatoxine tétanique n'observa pas d'immunisation ; KAPPELER a constaté l'absence de formation d'anticorps après injection de T.A.B. chez un macroglobulinémique. D'autre part, ZINNEMANN a pu observer chez un sujet présentant des pneumopathies récidivantes, la présence à chaque épisode du même type de pneumocoque dans l'expectoration, ceci témoignant de l'absence d'immunisation.

3° *Les épanchements* relèvent d'une physiopathologie complexe et souvent multiple.

Il convient tout d'abord d'éliminer les épanchements consécutifs à une banale infection du voisinage et les transsudats s'intégrant dans le cadre d'une asystolie ou d'une insuffisance rénale œdémateuse, au reste assez rare.

Ceci dit, les épanchements pleuraux faisant partie d'un tableau de polysérite peuvent s'expliquer de différentes manières :

— on a invoqué un trouble des pressions osmotiques et oncotiques, ces affections s'accompagnant souvent d'une baisse

des albumines, non compensée à ce point de vue par l'augmentation des globulines.

WUHRMANN a montré l'existence d'un trouble de la perméabilité capillaire dans la macroglobulinémie et dans le myélome, par la méthode de la vésicule provoquée par la cantharide ; avec DIALER, il a détecté la macroglobuline dans la vésicule chez deux malades, alors que chez le sujet normal le liquide d'une telle vésicule reflète la composition du sérum, mais très dilué. Le trouble de la perméabilité capillaire décelable, d'ailleurs par bien d'autres indices, peut être très justement invoqué comme mécanisme de production des épanchements.

Quant aux pleurésies isolées, nous avons dit qu'elles pouvaient se relier à une infiltration spécifique de la corticalité pulmonaire ; la prolifération pourrait tout aussi bien n'être que pleurale ; toutefois, nous n'avons pas de démonstration anatomique de cette éventualité.

Ainsi donc les manifestations pleuro-pulmonaires de la maladie de WALDENSTRÖM, analogues à celles du myélome multiple, pour peu fréquentes qu'elles soient, méritent cependant toute notre attention. Un cliché pulmonaire doit faire partie du bilan. Des lésions radiologiques ou anatomiques témoignent de la diffusion du processus prolifératif. Les infections récidivantes traduisent le comportement déficient de tels malades devant l'agression microbienne en raison d'un déficit d'anticorps.

Le poumon de la macroglobulinémie mérite d'être placé à côté du « poumon myélomateux ».

MANIFESTATIONS CUTANÉES

Ce chapitre forcément bref, vu la rareté de lésions dermatologiques paraissant liées à la maladie de WALDENSTRÖM, mérite cependant d'être écrit, car certains faits, telle l'amyloïdose, retiennent notre attention en raison de leur portée nosologique.

I. — *LES STIGMATES DE FRAGILITE CAPILLAIRE*, à type de purpura, sont moins fréquents qu'on pourrait le supposer. Bien souvent, une confusion regrettable s'est établie entre macroglobulinémie et purpura hyperglobulinémique ou deuxième maladie de WALDENSTRÖM. Dans cette dernière affection, le purpura est un élément majeur et constant du diagnostic, tandis que, dans la macroglobulinémie, il est discret, disséminé, souvent absent.

Nous ne faisons que signaler ici ces manifestations, qui s'intègrent dans le cadre général de la « diathèse hémorragipare ».

II. — *LES STIGMATES EN RAPPORT AVEC LA CRYOGLOBULINEMIE*, urticaire au froid, acrocyanose, syndrome de RAYNAUD, s'intègrent dans la pathologie du froid et supposent que la macroglobulinémie s'accompagne de cryoglobulinémie.

KAPPELER estime que cette coexistence se rencontre dans environ 8 % des cas.

LANGHOFF rapporte un cas de myélome avec macro et cryoglobulines accompagné de « livedo reticularis » des fesses, des jambes et des avant-bras, ainsi que d'ulcérations des extrémités, du nez et des oreilles ; la pression sur les téguments déterminait au froid l'apparition de pétéchies et de formations bulleuses. Dans ce cas, outre la cryoglobuline, existaient des agglutinines froides à un taux élevé.

Pareils stigmates, non spécifiques de la macroglobulinémie elle-même, résultent de la gélification du sérum, facteur de thrombose, ainsi que de sa viscosité extrême. Le phénomène de gélification du sérum au froid a pu être objectivé dans les vaisseaux conjonctivaux par l'observation au biomicroscope.

III. — *LA PARAMYLOIDOSE* se traduisait dans un cas de MANDEMA par des dépôts brunâtres à la surface des téguments ; la substance infiltrante a été identifiée comme étant de nature amyloïdique. On peut rapprocher de ce fait les constatations de BRAUNSTEINER et WUNDERLY qui trouvèrent chacun dans un cas une amyloïdose du foie, de la rate et des reins.

Or on sait que l'amyloïdose systématisée de type LUBARSCH-PICH a été rencontrée au cours du myélome multiple (DEGOS) assez fréquemment pour qu'il ne s'agisse pas d'une simple coïncidence. Le rapprochement maintes fois suggéré entre macroglobulinémie et maladie de KAHLER se trouve une fois de plus vérifié à ce point de vue.

IV. — *DES NAEVI ETOILES* sont survenus en véritable efflorescence dans un cas de maladie de WALDENSTRÖM observé par MACKAY, sans qu'il y eût d'altérations hépatiques notables.

V. - La possibilité d'*HEMATODERMIE* ne doit pas être exclue. Un de nos malades présentait des phénomènes tout à fait exceptionnels et dont nous n'avons pas trouvé d'autre exemple. Outre une banale acné rosacée, on remarquait, sur la région deltoïdienne postérieure, un placard rosé d'apparence pseudo-urticarienne, mais permanent, non prurigineux. Voici le compte rendu de la biopsie (Laboratoire - Hôpital Fournier, Nancy) : « Epiderme d'aspect sensiblement normal, mis à part quelques altérations cavitaires. Léger œdème du derme superficiel et autour des capillaires ou vaisseaux, plus ou moins dilatés et entourés de petits infiltrats lympho-histiocytaires avec parfois quelques polynucléaires et monocytes. Ces infiltrats sont plus nombreux dans le derme superficiel et moyen où les cellules s'égrènent très discrètement dans le tissu conjonctif.

La coloration par la méthode de MANN montre que les polynucléaires sont des neutrophiles et que les mastocytes sont en nombre peu augmenté.

On ne peut conclure formellement à une hémato dermatie, toutefois cet aspect peut se rencontrer au cours de certaines lymphoréticulososes. »

A notre avis, il s'agissait là d'une diffusion du processus prolifératif.

Retenons donc l'intérêt des manifestations de fragilité capillaire ou de cryoglobulinémie, ainsi que de l'amyloïdose considérée comme classique au cours du myélome, enfin les possibilités, demandant confirmation, d'une hémato dermie proprement dite.

MANIFESTATIONS OSSEUSES

A propos de l'étude de la prolifération de base et de ses gîtes, nous avons vu que le principal de ceux-ci est la moelle osseuse. Voyons si cette atteinte se traduit cliniquement.

Il est classique que le myélome multiple se caractérise par la présence de tumeurs érodant le squelette et entraînant une traduction clinique et surtout radiologique particulièrement évocatrice, cependant que la maladie de WALDENSTRÖM provoque dans la moelle une infiltration non destructive et sans aucune traduction locale. En fait, il est quelques exceptions :

1° KAPPELER fait remarquer que les « douleurs osseuses » ne sont pas si rares qu'on veut bien le dire dans la macroglobulinémie (neuf cas sur vingt-et-un de sa statistique personnelle) ;

2° L'ostéoporose, soit diffuse et évoquant alors la myélomatose décalcifiante diffuse de WEISSENBACH et LIEVRE, soit localisée, est relevée par KAPPELER dans neuf de ses cas et dans au moins vingt-huit observations de la littérature (sur 126). Chez le malade âgé, il est bien souvent difficile de lui attribuer une signification spécifique et de la différencier d'une banale ostéoporose sénile ;

3° Des fractures pathologiques ont été notés dans un certain nombre de cas : mais ici encore la plus grande réserve dans l'interprétation est de rigueur en l'absence de documents anatomiques.

On cite classiquement les cas de LAYANI, WALDENSTRÖM, AUFDERMAUR, WANNER et SIEBENMANN qui comportent des fractures ou tassements (vertèbres, humérus, côtes, fémur) auxquels s'ajoute un cas de KAPPELER comportant une fracture de D 12.

Nous avons de même observé dans un cas un tassement de D 11 (fig. 19).

4° Des images lacunaires radiologiques ont été rarement enregistrées ; néanmoins, KAPPELER, dans un de ses cas, décelait des taches claires dans le fémur, les côtes, le sternum et le bassin, correspondant à des foyers ostéolytiques vérifiés par l'anatomie pathologique.

De tels foyers érosifs infraradiologiques ont été trouvés par ZOLLINGER, par WANNER et SIEBENMANN (crâne, vertèbres, bassin),

HÖRNER et LENNERT (mâchoire inférieure, fémur, humérus), REVOL (os frontal, branche ischiopubienne, tibia), GODECK (occipital), FIERE (fémur et carpe).



FIG. 19. — Radiographie de la colonne dorsale (profil) (observation n° 6)
Tassement cunéiforme de D 11

5° Les études anatomiques révéleraient des atteintes ostéolytiques plus fréquentes, mais si minimes qu'elles demeurent invisibles radiologiquement (ASCENZI et coll., ZOLLINGER).

L'ensemble de ces faits, quoiqu'ils soient peu courants, a l'intérêt d'établir de nouveaux points de similitude entre la maladie de KAHLER sous ses diverses formes et certaines macroglobulinémies.

MANIFESTATIONS CARDIAQUES

Tous les auteurs qui se sont penchés sur la maladie de WALDENSTRÖM ont noté avec étonnement la rareté des manifestations cardiaques qui puissent du moins lui être attribuées. De tels symptômes sont, en effet, extrêmement peu fréquents et les quelques cas de défaillance cardiaque signalés ne sont pas tous convainquants, pouvant trouver leur explication dans le facteur anémie ou plus banalement encore dans la cardio-angiosclérose que présentent toujours plus ou moins des malades dont l'âge moyen est supérieur à la soixantaine.

Parmi les cas les plus probants, KAPPELER ne retient que l'observation de GRUMER dans laquelle une dyspnée avec hyposystolie survint chez un sujet relativement jeune en l'absence de toute affection pulmonaire, de tout stigmate d'artériosclérose, et d'anémie. Mais ce cas n'a pas été exploré sur le plan anatomique.

Les troubles électrocardiographiques enregistrés ont été :

— troubles du rythme dans sept cas de KAPPELER et, d'après cet auteur, dans une dizaine de cas de la littérature : arythmie extrasystolique, ou arythmie complète par flutter ou par fibrillation auriculaire. Il ne s'agit là, chez des sujets âgés, que de constatations courantes et nullement spécifiques. Leur pourcentage même (seize cas sur 150 observations) correspond à ce que l'on observe dans la pratique ;

— troubles de conduction intraventriculaire sous forme de blocs de branches complets ou incomplets, eux aussi sans signification ni fréquence particulières ;

— troubles de la repolarisation souvent transitoires, comme chez un de nos malades et vraisemblablement en rapport avec une « myocardie anémique ».

Un élément négatif que nous donnons d'ailleurs sous toute réserve, bien des observations étant incomplètes, a néanmoins retenu notre attention : la pathologie coronarienne a très peu de place dans le cadre de cette affection, et l'infarctus du myocarde y est exceptionnel.

Nous nous sommes demandés si l'hypocoagulabilité qui accompagne habituellement la dysglobulinémie ne réaliserait pas une sorte d'auto-défense anticoagulante préventive.

La rareté de la défaillance cardiaque au cours d'une dyspro-

ténémie majeure peut surprendre si l'on se rappelle l'importance que l'on a donnée à des facteurs somme toute analogues dans la genèse des « myocardies » de LAUBRY et WALSER ou des « myocardoses » de WUHRMANN.

Cependant, sur le plan anatomo-pathologique, ZOLLINGER affirme avoir trouvé dans six cas sur huit des lésions d'intensité variable traduisant une « myocardose ». Ces lésions consistent en un élargissement œdémateux de l'interstitium sans infiltration cellulaire inflammatoire. Les fibres musculaires sont de largeur inégale et montrent de petits foyers de dégénérescence du sarcoplasme. A l'occasion, on peut noter de petites inclusions lipidiques, mais jamais le myocarde ne prend un aspect « tigré » que l'on rencontre dans l'anémie. Nous avons noté de telles lésions de « myocardose » dans notre seul cas autopsié.

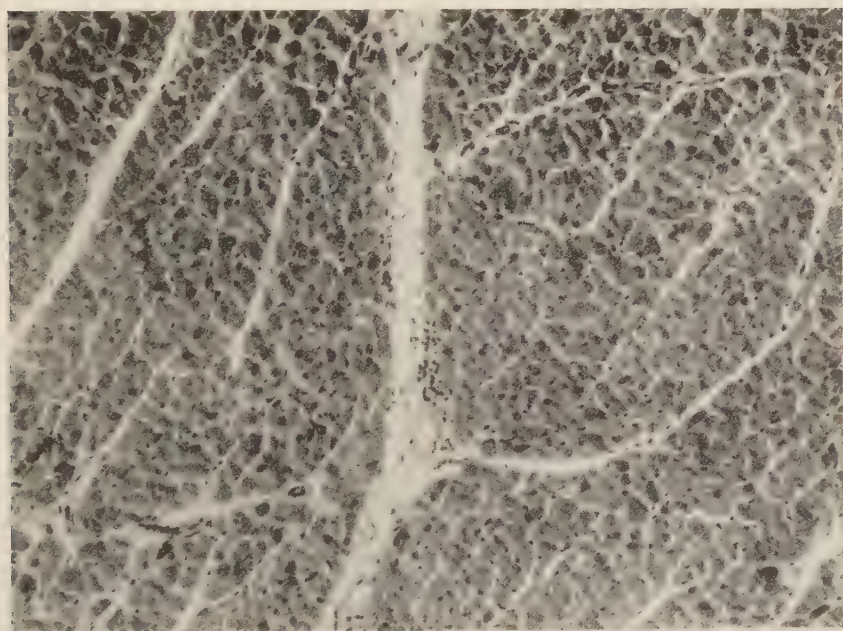


FIG. 20. — Myocarde (ventricule gauche). Noter un discret œdème interfasciculaire et quelques rares cellules rondes interstitielles, en trainées.

Par ailleurs, le myocarde peut participer au processus prolifératif sous forme de petits infiltrats de cellules lympho-plasmocytaires. Ceci a été constaté dans un cas de ZOLLINGER d'une

manière très nette ; dans notre cas, cette infiltration existait, mais discrète (fig. 20).

Pour ZOLLINGER, la myocardose est une constante, quoique difficile à mettre en évidence, et elle est à placer en parallèle avec la « glomérulonéphrose », l'« encéphalose » qui, elles, sont de constatation plus aisée et s'extériorisent plus souvent en clinique. WÜHRMANN et SCHAUB ont insisté également sur de telles lésions de myocardose. Il n'en reste pas moins qu'il y a discordance entre la rareté des manifestations cardiaques pouvant être attribuées à la maladie de WALDENSTRÖM et la fréquence des lésions histologiques.

TROISIEME PARTIE

ETUDE CRITIQUE ET NOSOLOGIQUE

LES MACROGLOBULINEMIES SYMPTOMATIQUES

I. — RAPPEL HISTORIQUE.

Après que WALDENSTRÖM eût décrit, en 1944, et précisé, en 1948, la maladie qui porte son nom, il fut admis que tout malade dans le sérum duquel était découvert une macroglobuline, présentait « ipso facto » une maladie de WALDENSTRÖM. Or, cette notion dut être révisée : l'ultracentrifugation des sérums normaux révéla en effet deux fractions macroglobuliniques, physiologiques donc, si situant dans leur migration électrophorétique l'une en alpha-2, l'autre en bêta-2, cette dernière correspondant à ce que l'on appelle la β 2 M. Mais ces macroglobulines normalement présentes ne constituent qu'une très faible fraction des globulines totales (de 2 à 3 % pour WALDENSTRÖM).

De plus, la généralisation des bilans comportant une ultracentrifugation révéla l'existence d'augmentations de macroglobulines, modérées en général, au cours de bien d'autres affections qui n'évoquaient en rien le tableau clinique et cytologique de l'affection décrite par WALDENSTRÖM. Il s'agit ici d'une anomalie épisodique, dans le cadre d'une maladie quelconque, par ailleurs dûment diagnostiquée. La notion de « macroglobulinémie-symptôme » s'imposa donc à côté de celle de macroglobulinémie-maladie, d'où un amoindrissement de la valeur de l'élément « macroglobuline ».

De leur côté, HARTMANN, FAUVERT et BOIVIN, ainsi que GRABAR et BURTIN, reprenant les recherches de HABICH et HÄSSIG, mais avec des techniques différentes étudièrent le sérum de malades porteurs d'une authentique maladie de WALDENSTRÖM ; ayant bien approfondi les caractéristiques, les traits de précipitations de tels cas comportant de grandes quantités de macroglobulines, ils furent frappés par la similitude des constatations faites cette fois chez des sujets présentant bien d'autres affections : la notion de macroglobulinémie symptomatique s'imposait aussi à leur esprit : mais de plus, ne constatant pas de différence appréciable entre les images enregistrées dans l'un et l'autre cas, ni même avec les caractéristiques de la β 2 M physiologique, HARTMANN et coll. émirent l'hypothèse d'une identité ; cette position est d'ailleurs controversée par SCHEIDEGGER.

Ce rappel historique des faits nous montre la complexité du problème et nous incite à chercher des critères, s'il en existe, pour différencier macroglobulinémie essentielle et symptomatique. Mais avant de rechercher ces critères, il semble indispensable d'établir un relevé des cas publiés comme symptomatiques.

II. — TABLEAU RECAPITULATIF DES CAS CONNUS DE MACROGLOBULINEMIES D'ACCOMPAGNEMENT.

Nous ne saurions ici avoir la prétention d'être complet, car un tel regroupement est très difficile à effectuer d'après les recherches bibliographiques ; certains cas peuvent nous échapper, n'étant pas publiés sous cette rubrique.

Nous reprendrons le tableau donné par KAPPELER, KREBS et RIVA dans leur important travail, en le complétant selon nos recherches personnelles.

Les critères sur lesquels ces auteurs se sont basés pour établir ce regroupement doivent être signalés : il s'agit en général d'affections bien diagnostiquées, différant en tous points de la maladie de WALDENSTRÖM, au cours desquelles une ultracentrifugation a mis en évidence une macroglobulinémie, souvent inattendue. De plus, pour KAPPELER, la réaction de HABICH et HÄSSIG serait toujours négative dans ces cas, du moins lorsqu'elle a été effectuée. La liste en est assez longue et comporte bien des observations insuffisamment étudiées, ce qui rend cette étude délicate et nous empêche de porter un jugement définitif.

Si nous essayons de grouper en catégories les diverses maladies au cours desquelles une macroglobulinémie a été décelée, nous pouvons décrire :

1° Affections hépatiques :

- Cirrhoses (BOLTE, HARTMANN, BOIVIN et FAUVERT, BERGOT et coll., JAHNKE, CATTAN, OLMER).
- Hépatites virales (DI GUGLIELMO, HARTMANN).
- Hépatites de la mononucléose (HARTMANN).
- Hémochromatoses (HARTMANN).

2° Affections rénales :

- Néphrose lipoidique caractérisée (JAHNKE, WALDENSTRÖM).
- Syndrome néphrotique (d'étiologie non élucidée) (QUATTRIN).
- Amylose rénale (JAHNKE).

3° *Collagénoses* :

- Lupo-érythémato-viscérite de Libmann-Sachs (WALDENSTRÖM).
- Périartérite noueuse (WALDENSTRÖM).
- Arthrite rhumatoïde (NANA SVARTZ).
- Maladie rhumatismale en général (NANA SVARTZ).
- Polyarthrite chronique évolutive (HARTMANN et coll.).

4° *Affections néoplasiques* :

- Carcinose diffuse (ROSE).
- Sarcome (BRAUNSTEINER).
- Lymphosarcome (ABRAMS).

5° *Leucémies* :

- Leucose aiguë (WALDENSTRÖM).
- Leucémie myéloïde et lymphoïde (LAUREL, BRAUNSTEINER, JAHNKE, MOTULSKY).

6° *Parasitoses* :

- Kala-Azar (WALDENSTRÖM).
- Toxoplasmose (CLEVE, BERGOT, CHARMOT).
- Distomatoses (HARTMANN).
- Syphilis (WILLI).

7° *Divers* :

- Purpura hyperglobulinémique (JAHNKE, LAURIN).
- Agamma-globulinémie (BARANDUM).
- Syndrome de Felty (CLEVE).
- Syndrome de Sjögren (ROSE).
- Splénomégalias africaines avec macroglobulinémie (BERGOT).

Ce relevé appelle néanmoins quelques remarques restrictives :

— nombre d'observations sont incomplètes et manquent de données cytologiques détaillées en particulier : il y est seulement fait mention de la constatation d'une macroglobuline ;

— étant donné ces lacunes, et connaissant mieux les multiples déterminations viscérales de la maladie de WALDENSTRÖM, connaissant également les difficultés d'un diagnostic précoce et la pauvreté symptomatique du début de l'affection, on est en droit de se demander si quelques-unes de ces observations n'ont pas été publiées trop précocement et si les cas rapportés alors ne sont pas des formes frustes ou monosymptomatiques de la maladie de WALDENSTRÖM.

Prenons quelques exemples : les cas de purpura hyperglobulinémique avec macroglobulinémie nous semblent d'une distinction

très subtile avec la maladie de WALDENSTRÖM elle-même ; car seul le degré de l'infiltration de la moelle osseuse et l'intensité des manifestations purpuriques l'en séparent. Or, nous connaissons les aléas du myélogramme et la possibilité d'infiltrations localisées, au début du moins ; de plus, nous connaissons des formes cliniques dans lesquelles les signes de fragilité capillaire sont intenses. C'est donc avec réserve que nous enregistrons de tels cas parmi les macroglobulinémies symptomatiques.

Les cas ne comportant comme diagnostic qu'un syndrome, néphrotique par exemple, ne sont-ils pas eux aussi des observations méconnues ? Nous avons vu la réalité du syndrome néphrotique au cours de la maladie de WALDENSTRÖM.

On peut également discuter les critères selon lesquels certains auteurs ont décrit des macroglobulinémies symptomatiques au cours de leucose lymphoïde, et les ont distinguées de ce que d'autres cataloguent formes leucémiques de macroglobulinémie essentielle. La présence d'assez nombreux éléments lymphoblastiques dans le premier cas, la réaction de HABICH et HÄSSIG positive dans le deuxième, ne constituent peut-être pas des éléments suffisants de discrimination.

Moyennant ces quelques restrictions, nous retiendrons pour le moins les macroglobulinémies constatées au cours d'affections hépatiques, rénales, de collagénoses, de parasitoses.

III. — CRITERES DE DIFFERENCIATION D'UNE MACROGLOBULINEMIE « ESSENTIELLE ».

Nous atteignons le centre du problème : peut-on établir une différenciation formelle entre macroglobulinémie symptomatique et essentielle ?

A la lumière des cas étudiés et des connaissances modernes, nous tenterons de discuter ces éléments de différenciation.

ELÉMENTS CLINIQUES.

Ne serait symptomatique qu'une macroglobuline reconnue au cours d'une affection bien déterminée et dûment étiquetée. La constatation de la macroglobuline ne serait alors qu'une découverte fortuite de l'ultracentrifugation ou de l'immunoélectrophorèse. On ne retrouverait pas dans ces cas les éléments habituels

du tableau clinique de la maladie de WALDENSTRÖM, entre autres adénopathies, splénomégalie, anémie, signes de fragilité capillaire.

Cette conception, valable pour les cas bien tranchés, est loin d'être toujours satisfaisante, et nous lui objecterons :

A. — *Les formes paucisymptomatiques*, les formes de début atypique de la maladie de WALDENSTRÖM.

B. — *Les maladies comportant une atteinte viscérale* qui peut se rencontrer au cours d'une authentique maladie de WALDENSTRÖM, tel le retentissement hépatique décrit par OLMER, telle l'amylose rénale, par exemple.

La seule clinique, valable pour les cas extrêmes, ne suffit donc pas à résoudre le problème dans toutes les circonstances.

L'évolution de l'affection cependant pourrait permettre de laisser se préciser ou se compléter une forme fruste de macroglobulinémie-maladie : nous savons combien elle est lente.

Si donc la clinique et l'évolution restent d'excellents éléments d'appréciation, le diagnostic peut être longtemps incertain dans les formes frustes ou de début.

ÉLÉMENTS CYTOLOGIQUE ET ANATOMIQUE.

Le critère est déjà beaucoup plus sérieux. Théoriquement, il y a, au cours de la maladie de WALDENSTRÖM, une prolifération lymphoréticuloplasmocytaire intense, qui est essentiellement médullaire, mais qui peut être systématisée et diffuse.

Malheureusement, il existe également, d'après HARTMANN, une prolifération lymphoréticulaire au cours des macroglobulinémies symptomatiques, des cirrhoses (CATTAN), des splénomégalies en milieu africain (BERGOT et coll.) : c'est la « stroma reaction » de MALLARME et coll.

Ceci est d'ailleurs logique, car si nous admettons la théorie sécrétoire, il est évident que l'existence d'une macroglobuline implique l'existence d'une « matrice », c'est-à-dire d'un type cellulaire déterminé qui élabore cette substance.

Il y a cependant une différence essentielle : dans un cas, la prolifération est systématisée, envahissante, infiltrative, exubérante et inaccessible à la thérapeutique ; dans l'autre cas, elle est modérée, non envahissante et elle disparaît par la thérapeutique de l'affection concomitante, lorsque celle-ci y est accessible (Kala-Azar, par exemple, processus cortico-sensibles).

Encore convient-il de tempérer le critère cytologique de quelques réserves : limites de la technique d'appréciation de la

moelle osseuse qui n'explore qu'un bien petit territoire, possibilité de formes de maladie de WALDENSTRÖM « incipiens » à prolifération encore localisée ou peu intense, voire même rares formes à déterminations extramédullaires.

Là encore l'évolution, la patience du médecin, doivent apporter la solution du problème.

Outre cet élément différentiel « quantitatif » en quelque sorte, il faut bien reconnaître qu'il n'existe pas de différence essentielle « qualitative » des types cellulaires rencontrés dans l'un et l'autre cas : ZOLLINGER argue de discrètes anomalies de coloration, de maturation, de mitoses un peu plus fréquentes, rarement atypiques, au cours de la maladie de WALDENSTRÖM ; mais, comme nous l'avons vu, ces constatations ne sont pas admises par tous les cytologistes. Le microscope électronique ne semble pas avoir jusqu'à présent tranché le débat.

L'anatomie pathologique cependant permet de déceler une *maladie de système* en cas de maladie de WALDENSTRÖM : l'envahissement non seulement médullaire, mais encore ganglionnaire, splénique, hépatique, viscéral multiple, la différencie catégoriquement des macroglobulinémies symptomatiques, au cours desquelles existe tout au plus une discrète stroma-réaction. De plus, il faut noter que le tableau hématologique très particulier de la maladie de WALDENSTRÖM avec son anémie constante et assez importante, sa formule sanguine, souvent inversée, ne se rencontre jamais au cours des formes symptomatiques.

Le critère cytologique nous apparaît donc comme un élément très précieux, et l'on peut déplorer que trop de cas publiés comme macroglobulinémies symptomatiques soient dépourvus de cet élément essentiel. Seules les observations à début atypique, ou les stades précoces de la maladie peuvent être d'une interprétation transitoirement délicate. De toute façon, le critère évolutif juge alors le problème.

ELÉMENTS IMMUNO-ÉLECTROPHORÉTIQUES.

Nous ne pouvons en ce domaine avancer d'arguments définitifs puisqu'un désaccord patent règne actuellement encore entre deux conceptions soutenues la première par HARTMANN et coll., GRABAR et BURTIN, la seconde par HABICH, HÄSSIG et SCHEIDEGGER.

Il serait évidemment du plus haut intérêt que l'examen immuno-électrophorétique pût trancher le problème en attribuant au groupe des macroglobulines de la maladie de WALDENSTRÖM une spécificité particulière qui l'opposerait aux macroglo-

bulines dites symptomatiques. Or les opinions divergent : HARTMANN et coll., d'après leurs importantes recherches personnelles, concluent à l'identité antigénique de la macroglobuline de la maladie de WALDENSTRÖM et de la $\beta 2 M$ (physiologique), normale, ou modérément augmentée au cours d'états inflammatoires. Cependant, HABICH et HÄSSIG, utilisant le « ring test », sont de l'avis opposé, ainsi que KANZOW, SCHOLTAN, MUTING et SHEHON. De leur côté, WESTENDORF-BOERMA et MANDEMA concluent à une pluralité des déterminants antigéniques des macroglobulines, et tentent d'expliquer ainsi la spécificité antigénique apparente de certaines d'entre elles.

Reprenant tout récemment une étude approfondie de ce point litigieux, SCHEIDEGGER confirme pour une grande part les vues de HARTMANN : en effet, si on immunise un lapin avec un sérum de sujet atteint de maladie de WALDENSTRÖM, on suscite la formation d'une quantité importante d'anticorps antimacroglobuline ; la saturation de l'antisérum obtenu par un sérum humain normal qui contient très peu de $\beta 2 M$ ne suffit pas à épuiser tous les anticorps antimacroglobulines. Or SCHEIDEGGER put, comme HARTMANN, par une absorption poussée de sérum normal, saturer la fraction d'anticorps réagissant spécifiquement à la maladie. SCHEIDEGGER maintient tout de même que « les macroglobulines pathologiques doivent présenter, en plus de leur spécificité individuelle et de leur spécificité $\beta 2 M$, des déterminantes antigéniques de la maladie ». Un argument en faveur de cette conception est apporté par WESTENDORF-BOERMA et MANDEMA qui montrent que « la plupart des immunsérums de lapin absorbés ne précipitent qu'une partie des sérums des patients, mais pas tous ».

De cet ensemble d'expériences, il découle que si certaines macroglobulines de la maladie de WALDENSTRÖM possèdent sans nul doute une spécificité individuelle, voire même, fait encore discuté, une spécificité de groupe, il n'existe pas de déterminante antigénique qui soit constante et rigoureusement spécifique de la maladie de WALDENSTRÖM.

Pour BURTIN et GRABAR, cette spécificité individuelle tiendrait à la présence de gamma-globulines anormales, ainsi qu'ils ont pu le mettre en évidence par l'emploi de sérum antigamma-globulines dans quelques cas seulement. Pour SCHEIDEGGER, cette spécificité individuelle serait liée à la fraction de sédimentation rapide, ainsi que WEBER et HÄSSIG l'avaient démontré.

De toute façon, il s'agit là de déterminantes antigéniques particulières à un sérum donné, et leur mise en évidence ne saurait trancher le problème général.

Force nous est donc de conclure que l'immunoélectrophorèse ne nous vient absolument pas en aide dans la distinction qui nous préoccupe, du moins si l'on se base sur les connaissances actuelles.

DONNÉES DE L'ULTRACENTRIFUGATION.

Nous avons vu antérieurement qu'il n'existe pas de constante de sédimentation caractéristique de la maladie de WALDENSTRÖM. Celle-ci oscille entre un chiffre minimum de 11 S et 14 S, fixé arbitrairement selon les techniques, et un maximum de 32 S (REGNIERS) dont le record sera peut-être dépassé. D'un examen à l'autre, chez un même malade, elle est susceptible de varier. Etant donné que, par ailleurs, des macroglobulinémies symptomatiques possèdent des constantes de 15 à 20 S, aucun critère qualitatif ne permet de discriminer la macroglobulinémie de WALDENSTRÖM.

Existe-t-il alors un critère quantitatif ? Il apparaît, ainsi que le souligne HARTMANN, que dans les maladies comportant un syndrome inflammatoire, autrement dit dans les macroglobulinémies symptomatiques, l'augmentation de la macroglobuline (β 2M) n'est que modérée, alors qu'elle est massive au cours de la maladie de WALDENSTRÖM. Or si cette constatation est valable pour un grand nombre de cas, il n'en existe pas moins des observations de macroglobulinémie symptomatique comportant un pourcentage important (ABRAMS, 85 %. lymphosarcome ; JAHNKE, 16 %, 9 % ; WILLI, 14 %, syphilis congénitale ; CLEVE, 11 %). Et à l'opposé, il existe des observations incontestables de maladie de WALDENSTRÖM comportant soit à leur début, soit à un moment donné, un pourcentage réduit de macroglobulines.

Si donc le critère quantitatif reste grossièrement valable dans bon nombre de cas, il n'est pas absolu.

DONNÉES DE L'ÉLECTROPHORÈSE SIMPLE AVEC TRACE PHOTOMÉTRIQUE.

KAPPELER insiste à juste titre sur ce qu'il appelle le « M gradient » caractéristique de la maladie de WALDENSTRÖM. Il s'agit ici d'une technique simple, bien moins scientifique que les deux précédentes, et dont les résultats sont pourtant précieux.

En effet, dans la maladie de WALDENSTRÖM, l'électrophorèse sur papier montre un pic élevé, pointu, à base étroite, évoquant selon APITZ une paraprotéine et semblant correspondre à une augmentation importante d'un seul type de globulines. Ce profil

est très évocateur pour le clinicien qui envisage d'emblée, devant cet aspect, le diagnostic soit de myélome, soit de macroglobulinémie de WALDENSTRÖM, soit de dysprotéinémie majeure rare, du type de celles rapportées récemment par CREYSSEL et coll.

Au contraire, une macroglobulinémie symptomatique est, en général, noyée au sein d'autres hyperglobulinémies sur l'électrophorégramme. Ne citons, à titre d'exemple, que les cirrhoses, hépatites ou autres atteintes hépatiques, dont le profil électrophorétique montre des dômes élevés de globulines, au sein desquelles l'ultracentrifugation et l'immunoélectrophorèse sont seules capables de discriminer la macroglobuline. Citons également les « eugammaglobulinémies » de BERGOT, CHARMOT et VARGUE, les syndromes néphrotiques au profil non moins évocateur.

On apprécie sur ce seul examen de pratique courante les différences qui séparent une macroglobulinémie essentielle d'une macroglobulinémie symptomatique. Ce fait peut évidemment comporter des exceptions, mais qui sont rares et à propos desquelles on peut se demander s'il ne s'agit pas d'authentiques maladies de WALDENSTRÖM méconnues, parce que frustes, incomplètes ou atypiques.

IV. — *EN CONCLUSION* de cette étude, il apparaît nettement, une fois de plus, que ce n'est pas en s'orientant uniquement sur l'étude de la macroglobulinémie que l'on pourra éclairer le débat. Cette macroglobuline apparaît comme un *trouble biologique qui survient au cours d'une maladie bien particulière, la maladie décrite par WALDENSTRÖM*, dont elle est un élément caractéristique, *mais l'un des éléments seulement ; cette macroglobuline survient également au cours d'états pathologiques très divers*, dont elle n'est qu'un élément rarement évident, souvent de découverte fortuite ; ces états pathologiques comporteraient un syndrome inflammatoire dont, ainsi que l'ont montré HARTMANN et coll., la macroglobuline peut faire partie intégrante.

Cette macroglobuline est-elle la même dans les deux cas ? C'est fort possible, ainsi que tendraient à le prouver les expériences de HARTMANN et de ses collaborateurs, de GRABAR et de son école ; y a-t-il néanmoins des caractères individuels dans quelques cas, ou de pseudocaractères de groupes, ainsi que le pense SCHEIDEGGER ? Des recherches ultérieures éclairciront ce problème.

Pour l'heure, la distinction entre macroglobulinémie de la maladie de WALDENSTRÖM et macroglobulinémie symptomatique repose essentiellement sur le contexte :

— CONTEXTE CLINIQUE avant tout : dans le premier cas, il existe un tableau clinique évocateur, que l'on ne retrouve pas dans les formes symptomatiques et qui confrère à l'entité décrite par WALDENSTRÖM une réelle valeur. Dans le deuxième cas, le contexte clinique est celui de l'affection au cours de laquelle la macroglobuline n'est qu'un symptôme accessoire, parfois épiphénomène, méconnu jusqu'à l'introduction de techniques nouvelles.

— CONTEXTE CYTOLOGIQUE ET ANATOMIQUE : ici encore, on a pu nier l'existence de différences qualitatives du type cellulaire rencontré dans l'un et l'autre cas. Pourtant, il n'y a aucune commune mesure entre le caractère désuet, éphémère, de la stroma-réaction qui accompagne les macroglobulinémies symptomatiques, et l'intensité, la diffusion, l'exubérance non réversible de la prolifération de la maladie de WALDENSTRÖM. Ce fossé, qui sépare les deux ordres de faits, traduit, à notre avis, la différence d'essence des deux processus, même si tel élément cytologique examiné isolément dans un cas ne diffère pas nettement d'un élément provenant de l'autre.

— CONTEXTE ÉLECTROPHORÉTIQUE enfin, ainsi que le révèle un examen courant comme l'électrophorèse sur papier avec tracé photométrique : dans un cas, anomalie majeure et isolée ; dans l'autre, anomalie noyée au sein de modifications globales ; ce critère reste néanmoins susceptible d'exceptions et présente bien moins de valeur que les deux précédents.

Nous pouvons donc conclure qu'il existe incontestablement des macroglobulinémies symptomatiques au cours de bien des affections dont la liste n'est certainement qu'ébauchée à l'heure actuelle : la constatation d'une macroglobulinémie devient un fait banal dans la mesure où des techniques délicates peuvent être mises en œuvre. Sans vouloir cultiver le paradoxe, nous pourrions même dire que toutes les macroglobulinémies sont symptomatiques, il n'en est pas d'essentielle ; il ne semble pas actuellement en être de caractéristiques d'une affection déterminée (du moins d'une manière constante). Elles peuvent être sympto-

matiques de nombreuses affections telles que cirrhoses, néphroses, infections, parasitoses, néoplasies, et également de la maladie de WALDENSTRÖM dans laquelle il semblerait toutefois qu'elles peuvent acquérir des caractères particuliers, ce qui demande à être encore approfondi.

Les termes employés pour désigner les affections dont nous parlons sont donc mauvais, mettant trop l'accent sur la macroglobulinémie *symptôme dont la dignité apparaît de plus en plus réduite* (KAPPELER). C'est pourquoi nous proposerions de ne plus parler de « macroglobulinémie de WALDENSTRÖM », mais de « maladie de WALDENSTRÖM », dont la macroglobuline est l'un des éléments. De même, il nous semblerait judicieux de ne plus parler de « macroglobulinémie symptomatique », mais d'énoncer le diagnostic de la maladie et d'y ajouter « avec macroglobulinémie » (par exemple, cirrhose avec macroglobulinémie). Cette terminologie faciliterait la compréhension et restaurerait la valeur de l'entité anatomoclinique et humorale si génialement présumée et révélée par WALDENSTRÖM en 1944.

PARENTES AVEC LA LEUCOSE LYMPHOÏDE

C'est bien souvent comme une « cryptoleucose lymphoïde » que se présente un sujet atteint de la maladie de WALDENSTRÖM, du moins avant que ne parviennent les résultats électrophorétiques. Ceci est tellement vrai que deux de nos cas furent provisoirement étiquetés de la sorte en 1950, et ce n'est que secondairement que le diagnostic fut rectifié. Aussi la question d'une parenté éventuelle entre les deux affections doit-elle être débattue.

A première vue, deux éléments les séparent radicalement :

A. — Il n'y a jamais d'envahissement sanguin au cours de la maladie de WALDENSTRÖM, tout au plus constate-t-on une inversion de la formule, alors qu'une forme aleucémique de leucose le reste rarement tout au cours de son évolution.

B. — La leucose lymphoïde ne s'accompagne jamais de modifications majeures des globulines, de macroglobulinémie en particulier. Tout au plus y observe-t-on des anomalies discrètes, décrites par OLMER en particulier.

Mais il existe néanmoins des cas où le diagnostic peut être délicat, et certains arguments ont pu être discutés :

A. — Dans le cadre des leucoses lymphoïdes, tout le monde a remarqué les particularités évolutives des formes dégradées : formes splénomégaliques (SCHLANGER), formes médullaires (thèse de MOUTHON). Le terme de lymphose a été préconisé par RENDU pour désigner de tels états dont l'évolution très lente et les caractères cytologiques (rareté des stigmates de malignité) diffèrent sensiblement des leucémies.

B. — Il faut aussi souligner ici que l'association leucose lymphoïde-cancer n'est pas exceptionnelle, ainsi que l'ont souligné à plusieurs reprises les auteurs lyonnais. On sait qu'une telle association se retrouve dans la maladie de WALDENSTRÖM.

C. — VON UNDRITZ, se basant sur des études cytologiques, ne retient pas de différence essentielle entre cellule lymphocytoïde de la macroglobulinémie et cellule lymphoïde des leucoses.

D. — Il a été décrit une augmentation de macroglobulines dites alors « symptomatiques » au cours de leucoses, lymphoïdes en particulier (LAURELL, BRAUNSTEINER, JAHNKE, MOTULSKY).

E. — Deux cas sont connus dans lesquels une maladie de WALDENSTRÖM a évolué vers un envahissement sanguin.

F. — Le tableau clinique et anatomique, avec la systématisation de l'envahissement par un type cellulaire donné, au cours de la maladie de WALDENSTRÖM, évoque le processus leucémique.

Pour toutes ces raisons, quelques auteurs, peu nombreux, ont pensé qu'il pourrait s'agir d'une forme particulière de leucose lymphoïde évoluant sur un terrain particulier. Cette conception est pourtant loin d'être satisfaisante et laisse persister bien des inconnues.

En fait, des études plus poussées ont permis de douter de cette théorie.

Ce sont surtout des travaux cytologiques de ROHR, HEILMEYER, et les examens au microscope électronique de BRAUNSTEINER qui ont révélé que la cellule lymphoréticulaire diffère du lymphocyte des leucoses lymphoïdes par sa structure, par ses fonctions sécrétrices, et par son origine réticulaire. L'existence de formes cytologiques de transition est à ce point de vue un argument de valeur.

Actuellement, l'assimilation de la maladie de WALDENSTRÖM à une forme particulière de leucose lymphoïde n'a pratiquement plus d'adeptes. On retiendra néanmoins qu'une « lymphose » peut s'accompagner d'une macroglobulinémie symptomatique et réaliser ainsi une forme de transition.

De plus, si nous élargissons le débat et considérons le problème maladie de WALDENSTRÖM et leucose en général, nous pouvons à la lumière des deux cas connus de formes leucémiques établir une comparaison avec le problème analogue maladie de KÄHLER et leucose à plasmocytes.

Pareilles éventualités restent trop exceptionnelles pour conduire à des déductions générales.

PARENTES AVEC LES PROCESSUS NEOPLASIQUES

I. — *RAPPEL HISTORIQUE.*

La coexistence chez un même sujet d'une maladie de WALDENSTRÖM et d'un cancer fut tout d'abord signalée comme une curiosité. Mais les cas publiés devinrent rapidement plus nombreux (KANZOW, SCHAUB, HEILMEYER, WALDENSTRÖM, etc...) et il devint assez vite évident qu'il ne s'agissait pas d'une coïncidence exceptionnelle, et pour le moins troublante sur le plan nosologique.

Diverses interprétations furent proposées, en particulier par SCHAUB, pour relier les faits et, encore à l'heure actuelle, il n'est pas d'explication absolument satisfaisante. Quoiqu'il en soit, l'éventualité de la survenue d'un cancer chez un sujet présentant une maladie de WALDENSTRÖM doit être redoutée, et justifie une surveillance périodique et la mise en œuvre d'investigations en ce sens.

II. — *FREQUENCE.*

Autant qu'il est possible de déterminer une fréquence relative de cette association selon les cas publiés, il semble, d'après KAPPELER et ZOLLINGER, que le chiffre de 10 % représente la proportion des cancers survenant au cours de la maladie de WALDENSTRÖM.

Parmi nos sept cas, nous notons un cancer digestif.

Si par ailleurs, à titre d'éléments comparatifs, nous nous adressons à des statistiques globales de la mortalité par cancer d'une population quelconque, nous trouvons, selon les travaux, des chiffres oscillant de 2 à 6 %. Ce fait établirait nettement que la fréquence du cancer au cours de la maladie de WALDENSTRÖM est bien au-dessus du pourcentage habituel et qu'il ne s'agit pas d'une coïncidence fortuite.

Cependant SCHULTEN, et surtout ZOLLINGER, font justement remarquer que toute statistique globale d'une population quelcon-

que comporte des sujets de tous âges : or, les statisticiens du cancer savent que la notion d'âge intervient et que la fréquence du cancer serait plus grande pour les âges avancés. ZOLLINGER, pour sa part, prétend que la proportion de telles associations ne dépasse pas le taux de mortalité par cancer pour des sujets d'âge égal ; il n'y aurait peut-être alors que simple coïncidence.

III. — TABLEAU RECAPITULATIF.

KAPPELER a établi avec une grande précision le relevé des cas connus actuellement et comportant une telle association. Nous nous contenterons d'en établir le tableau suivant :

Cancer laryngé ou O.R.L. autre..	1. BURKMAN. 2. WALDENSTRÖM (Melanome). 3. KAPPELER. 4. HEILMEYER.
Cancer cutané	5. WUHRMANN. 6. REGNIERS. 7. FIERE.
Poumon	8. LAURELL. 9. WUHRMANN.
Cancer gastrique	10. WALDENSTRÖM.
Cancer des voies biliaires	11. LAURELL. 12. WALDENSTRÖM.
Cancer primitif du foie	13. OLMER.
Cancer rectal	14. SCHAMAUNN. 15. Nous-mêmes.
Cancer de l'utérus	16. KANZOW. 17. SCHAUB.
Cancer de la prostate	18. KAPPELER. 19. KAPPELER.

Il se peut que d'autres cas aient échappé à nos investigations ; mais nous trouvons ici colligés dix-neuf cas de cancer indubitable, sur un total de 180 observations (approximativement) connues de maladie de WALDENSTRÖM, ce qui confirme le pourcentage légèrement supérieur à 10 %.

IV. — CHRONOLOGIE DES FAITS.

La première question que l'on doit se poser est de chercher à établir lequel des deux éléments est apparu le premier. Or, ce point théoriquement simple ne peut en fait être résolu de manière certaine ; car, si le malade a souvent l'attention attirée par les signes cliniques traduisant le cancer (pertes sanguines, méloena, hémoptysies), il ne remarque pas, dans la majorité des cas, la période pendant laquelle la maladie de WALDENSTRÖM commence à se développer : cette latence du début fait que, même si le cancer est découvert le premier, cela ne veut pas dire que l'autre affection n'ait pas débuté antérieurement. Notre cas est un exemple de cette incertitude, puisque notre malade fut opéré d'un cancer du rectum et que, un an plus tard, il consulta pour des rectorragies sans le moindre stigmate de récurrence locale ou générale du cancer : aussi le bilan fut-il élargi, amenant la découverte du diagnostic, fortement présumé, mais non prouvé, il est vrai, puisque manque l'ultracentrifugation.

On retrouve assez souvent cette précession apparente du cancer ou une découverte simultanée (cas de KAPPELER, LAURELL, SCHAUB, KAPPELER, deuxième cas). Cependant, dans d'autres cas, c'est chez un sujet suivi pour maladie de WALDENSTRÖM que l'on découvre secondairement un cancer, tels les cas d'OLMER, WUHRMANN, KAPPELER ; la découverte du cancer dans le cas d'OLMER survient après huit ans d'évolution.

On ne peut donc rien conclure de façon formelle sur l'éventuelle précession de l'un ou de l'autre des deux éléments associés.

V. — LOCALISATION DU CANCER - METASTASES.

En ce qui concerne les localisations du processus cancéreux, la diversité la plus grande s'observe, ainsi que l'établit notre tableau récapitulatif. Une question particulièrement intéressante serait de savoir si ces cancers s'accompagnent ou non de métastases, osseuses en particulier. En effet, on connaît la plasmocytose, les réactions réticulo-endothéliales qui ne manquent pas d'accompagner les carcinomes osseux métastatiques. Dans un seul cas, de KAPPELER, il est fait mention de métastases diffuses ; les autres cas, comportant tous un myélogramme, ne font pas état de la

constatation de cellules métastatiques par exemple, mais ceci n'exclut pas une telle éventualité.

Rien de précis ne peut donc être avancé à ce point de vue.

VI. — INTERPRETATION.

Devant une telle association, et en raison de la position nosologique mal définie de la maladie de WALDENSTRÖM, les hypothèses sont nombreuses, mais ne peuvent en définitive être ni affirmées, ni infirmées en l'absence d'arguments décisifs.

PREMIÈRE HYPOTHÈSE : Coïncidence fortuite.

Nous avons déjà évoqué cette éventualité. Rappelons que cette conception fut émise par SCHULTEN et par ZOLLINGER, se basant sur la comparaison des taux de mortalité par cancer dans une population quelconque et dans la maladie de WALDENSTRÖM, mais à égalité d'âge. Ceci est un argument dont la valeur est incontestable.

DEUXIÈME HYPOTHÈSE : Processus réactionnel du système réticulo-endothélial.

Cette hypothèse nous entraîne en fait à discuter de la nature même de la maladie de WALDENSTRÖM ; nous réservant de traiter cette question lors du dernier chapitre de ce travail, nous nous limiterons ici à quelques notions succinctes.

On peut effectivement rapprocher d'une telle association les réactions du système réticulo-endothélial connues depuis longtemps déjà au cours de cancers souvent métastatiques il est vrai : proliférations réticulo-plasmocytaires discrètes, parfois dysprotéinémies plus ou moins intenses.

La maladie de WALDENSTRÖM ne serait-elle pas l'expression d'une réaction de l'organisme vis-à-vis du cancer ? La question semble judicieuse. Cependant, nous pouvons remarquer que :

1° La précession du cancer sur la maladie de WALDENSTRÖM est loin d'être établie : dans quelques cas précis, cités plus haut, il n'en est rien ; et de plus, la latence du début de cette affection

nous fait penser que ce serait plutôt le cancer qui serait secondaire la plupart du temps ;

2° Il y a tout de même une grande différence entre les réactions cytologiques et électrophorétiques, le plus souvent discrètes, observées au cours de cancers, et la maladie de WALDENSTRÖM où la prolifération est beaucoup plus intense ;

3° Nous avons vu, lors de l'étude des macroglobulinémies symptomatiques, que KAPPELER avait rangé sous cette rubrique quelques cas de cancer ; cet auteur souligne la différence existant entre ces cas et la coexistence de cancer et maladie de WALDENSTRÖM. Dans le premier cas, la macroglobulinémie est souvent minime, et surtout la réaction cytologique est discrète ; par contre, dans le deuxième cas, la maladie de WALDENSTRÖM comporte tous ses éléments symptomatiques avec l'intensité proliférative en particulier. Ces macroglobulinémies symptomatiques, elles, sont certainement une réaction de l'organisme devant le cancer.

Cette hypothèse implique que la maladie de WALDENSTRÖM serait une affection réactionnelle : or ceci peut certes se discuter, mais n'est sûrement pas admis universellement ; nous ne le pensons pas pour notre part, comme nous le développerons par la suite.

Cette hypothèse séduisante ne repose donc en fait sur aucun argument.

TROISIÈME HYPOTHÈSE : Rôle cancérigène de la macroglobuline.

Cette éventualité fut déjà évoquée par SCHAUB, qui se demandait s'il n'existait pas un retentissement de la dysglobulinémie sur le métabolisme des nucléoprotéides et donc sur la genèse et la reproduction des cellules pouvant aboutir à une dégénérescence.

OLMER, constatant un cancer hépatique huit ans après la découverte d'une maladie de WALDENSTRÖM, évoque également le rôle cancérigène de la macroglobuline. OLMER établit un rapprochement entre la fréquence du cancer primitif du foie en milieu africain et l'existence de troubles globuliniques intenses si fréquents dans ces populations, en état de carence chronique bien souvent. Mais, ainsi que le souligne PAYET, le rôle des carences nutritionnelles dans la genèse des cirrhoses et des cancers du foie en milieu africain n'est pas rigoureusement prouvé

et d'autres facteurs infectieux, parasitaires, ou même des facteurs mal connus, peuvent jouer leur rôle également.

On peut remarquer de plus que si le cas de OLMER était probant et si l'on peut admettre souvent la précession de la macroglobulinémie, il est des cas incontestables où cette précession n'existait sûrement pas.

Enfin, aucun argument expérimental ne vient à l'appui de cette théorie ; si le rôle toxique de la macroglobuline a pu être présumé et plus ou moins prouvé dans la genèse de processus dégénératifs, il ne l'a pas été en ce qui concerne une éventuelle action cancérigène.

QUATRIÈME HYPOTHÈSE : Génie malin à potentialité multiple.

Les cancérologues connaissent la possibilité de survenue de plusieurs cancers chez un même individu, cancers de nature tout à fait différente, ce qui exclut la métastase. De telles associations ne sont pas exceptionnelles. SCHAU, en particulier, a souligné dans le cas présent cette hypothèse. Mais c'est là affirmer la nature maligne, tumorale de la maladie de WALDENSTRÖM ; or ceci, bien que nous inclinions à le penser pour notre part, ainsi que de nombreux auteurs, n'est pas toujours admis. De plus, de telles associations ne sont tout de même pas fréquentes et le pourcentage de 10 % nous paraît nettement trop élevé.

En conclusion, il est difficile à l'heure actuelle de prendre position, en l'absence d'arguments décisifs. La première hypothèse, celle de ZOLLINGER, basée sur la statistique, nous semble la moins fragile. Mais on ne peut tout de même manquer d'être tenté d'établir un lien entre cancer et maladie de WALDENSTRÖM ; toute interprétation est néanmoins vaine tant que l'unanimité n'est pas faite sur la nature de la maladie de WALDENSTRÖM et tant que la nature du cancer nous est inconnue.

PARENTES AVEC LA MALADIE DE KAHLER

I. — *RAPPEL HISTORIQUE.*

Tous les auteurs qui se sont penchés sur l'étude de la maladie de WALDENSTRÖM, n'ont pas manqué d'être frappés par certaines analogies avec le myélome multiple : l'existence d'anomalies majeures des globulines dans les deux cas, se traduisant lors d'un examen électrophorétique simple par un tracé superposable, et l'association de telles perturbations à une prolifération cellulaire déterminée, telles sont les deux caractéristiques très générales que l'on retrouve dans l'une et l'autre affection, évoluant toutes deux chez des sujets d'un âge plutôt avancé. WALDENSTRÖM, dans sa première publication en 1944, se demandait d'ailleurs si son nouveau syndrome n'était pas une forme débutante ou atypique de myélome. Les auteurs allemands ne manquèrent pas non plus de discuter un tel rapprochement, selon que leurs observations présentaient tel ou tel détail en faveur de cette hypothèse : lésions osseuses, présence d'albumosurie de BENGE-JONES, en particulier.

Outre ces éléments cliniques, les études immunologiques de JAHNKE, HABICH et HÄSSIG, tendant à prouver le caractère « para-protéïnémique » de la macroglobuline, établissaient un nouveau point commun.

Sur le plan cytologique, HEILMEYER, ROHR, puis BRAUNSTEINER ont démontré que les deux types cellulaires, cellules lymphocytoides et plasmocytes, avaient pour commune origine la cellule réticulaire. Selon ces données, DI GUGLIELMO, REGNIERS, DURET n'hésitent pas à réunir les deux maladies dans un même groupe, celui des « réticuloses avec dysprotidémie ». Pour REGNIERS, le plasmocyte sécréterait plutôt des gamma globulines anormales et la cellule lymphoréticulaire des macroglobulines ; des formes intermédiaires expliqueraient alors les rares cas de myélome avec macroglobulinémie.

Lors du Cinquième Congrès d'Hématologie de Fribourg, KANZOW développait ce point de vue et, en un tableau fort séduisant, il distinguait dans le groupe des « réticuloses généralisées néoplasiques » :

- 1° le réticulosarcome ;
- 2° la maladie d'ABT-LETTERER-SIWE ;
- 3° les réticuloses paraprotéïnémiques, qui comprennent elles-mêmes :
 - a) le myélome multiple ;
 - b) les macroglobulinémies atypiques ;
 - c) la maladie de WALDENSTRÖM.

Cette conception était basée sur de nombreux arguments établissant qu'il n'y a pas de séparation radicale, mais bien des formes de transition entre ces maladies.

Néanmoins, une étude plus approfondie des divers éléments de la maladie de WALDENSTRÖM permit à HARTMANN et coll. de douter du caractère paraprotéïnémique de la macroglobuline ; MALLARME et HARTMANN firent remarquer que le type cellulaire ne présentait aucun élément particulier pouvant évoquer la malignité. Enfin, ces mêmes auteurs soulignèrent qu'il n'existait somme toute que des différences quantitatives, d'intensité des symptômes, avec le syndrome inflammatoire observé dans nombre d'affections. Ici encore certaines observations font trait d'union entre syndrome inflammatoire et maladie de WALDENSTRÖM. Pour MALLARME, HARTMANN, FAUVERT, le rapprochement avec le myélome multiple ne se justifie donc pas. Telle est, revue chronologiquement, l'évolution des idées jusqu'à ce jour sur les rapports éventuels entre myélome multiple et macroglobulinémie.

II. — *ETUDE COMPARATIVE D'ENSEMBLE.*

Nous avons déjà, dans la seconde partie de ce travail, étudié à propos de chaque point particulier les éléments de rapprochement ou, au contraire, de distinction ; nous ne ferons donc ici que les rassembler en les résumant.

ETIOLOGIE.

L'âge moyen auquel surviennent les deux affections est avancé, de l'ordre de la soixantaine ; mais il est des exceptions. La maladie de WALDENSTRÖM surviendrait encore plus tardivement que le myélome.

La même prédilection, assez discrète, pour le sexe masculin se retrouve dans les deux affections.

TABLEAU CLINIQUE.

Nous trouvons dans la maladie de WALDENSTRÖM des adénopathies et une hépatosplénomégalie qui manquent dans les formes habituelles du myélome, en dépit de l'envahissement plasmocytaire fréquent de la rate. Il est vrai que la leucose à plasmocytes comporte splénomégalie et adénopathies, mais il s'agit d'une forme extrême et très exceptionnelle des plasmocytoses malignes.

Toujours sur le plan clinique, nous avons vu les analogies incontestables entre les diverses dysglobulinémies quant à leurs manifestations rénales, pulmonaires, nerveuses, oculaires, hémorragiques. Mais ces analogies ne sont-elles pas purement physiopathologiques ? Il est certain que toutes ces manifestations sont en fin de compte surtout la conséquence de la dysglobulinémie et plus rarement de la prolifération. Si donc le regroupement est valable sur le plan physiopathologique et présente des conséquences intéressantes sur le plan du diagnostic, cela ne préjuge en rien de la nature même des affections en cause. Il convient donc d'être prudent quant à l'interprétation de ces faits.

L'évolution des deux maladies enfin est grossièrement superposable, avec un caractère plus lent dans la maladie de WALDENSTRÖM.

En définitive, il apparaît que la clinique ne saurait, en dépit de nombreux points de contact, conclure à l'identité nosologique des deux affections.

RADIOLOGIE SQUELETTIQUE.

En règle générale, elles se différencient nettement quant à l'atteinte squelettique et sa traduction radiologique : le myélome comporte un aspect éminemment évocateur avec ses lacunes multiples, correspondant à des foyers tumoraux ostéolytiques érodant la corticale, avec ses tassements vertébraux, ses fractures pathologiques. A l'opposé, la maladie de WALDENSTRÖM se signale dans la majorité des cas par une intégrité squelettique et l'absence de tout foyer ostéolytique.

Cependant, on connaît des myélomes sans aucune atteinte osseuse radiologique et les formes décrites par WEISSENBACH et LIEVRE où existe seulement une « myélomatose décalcifiante dif-

fuse ». En regard se placent un certain nombre de cas publiés d'anomalies osseuses au cours d'une authentique maladie de WALDENSTRÖM. Nous en avons déjà établi le relevé antérieurement. Qu'il nous suffise de rappeler que l'on peut rencontrer :

a) des fractures pathologiques (vertèbres, humérus, côte, fémur) (WALDENSTRÖM - AUFDERMAUR - LAYANI - WANNER et SIEBENMANN - KAPPELER - nous-mêmes).

La seule constatation d'un tassement ou d'une fracture lors d'un examen radiologique ne comporte pas la preuve absolue que cette lésion soit en rapport avec l'affection en cause : un examen anatomique permettrait seul de conclure.

b) une ostéoporose diffuse plus ou moins intense : TISCHENDORF, WANNER et SIEBENMANN ont rapporté des cas où cette ostéoporose évoquait le syndrome de WEISSENBACH et LIEVRE ;

c) des foyers ostéolytiques, voire des tumeurs ostéolytiques radiologiquement visibles : il s'agit ici de lacunes tout à fait comparables à celle du myélome multiple (HÖRNER - LENNERT - WANNER et SIEBENMANN - REVOL et FIERE - GODDECK cité par SCHULTEN - KAPPELER).

Toutes les observations sélectionnées par KAPPELER dans son étude comportaient également une preuve anatomopathologique.

Si donc, sur le plan radiologique, les dissemblances demeurent de règle entre les deux maladies, une proportion très appréciable de cas montre une communauté indéniable des lésions.

CYTOLOGIE.

Ici encore, la différence entre les deux affections est nette : prolifération de plasmocytes dans un cas, de cellules lymphocytoïdes dans l'autre ; prolifération médullaire osseuse essentiellement, mais avec large diffusion, réalisant une maladie de système dans la maladie de WALDENSTRÖM, et, au contraire, restant localisé à la moelle osseuse le plus souvent dans la maladie de KAHLER.

De plus, les éléments plasmocytaires du myélome multiple, sans présenter toujours des critères évidents de malignité, se signalent souvent par des atypies : anomalies de taille, de maturation, de morphologie, de coloration, formes géantes, plurinucléées, formes jeunes, mitoses fréquentes et atypiques.

La cellule lymphocytoïde de la maladie de WALDENSTRÖM est bien plus monomorphe ; les mitoses sont rares, les nucléoles peu visibles ; il y a peu d'anomalies morphologiques, et de prime abord l'observateur n'évoque pas la malignité.

Et pourtant quelques arguments nous portent à penser que si la différence apparaît aussi bien tranchée entre les deux types de prolifération cellulaire, il n'y a peut-être pas de séparation radicale pour autant :

— Il semble que les deux types cellulaires aient une origine commune qui est la cellule réticulaire.

— On retrouve dans les deux cas des structures ergastoplasmiques traduisant une activité sécrétoire.

— ZLOTNICK a pu mettre en évidence dans la maladie de WALDENSTRÖM des « grape-cells » tout à fait comparables à la cellule de MOTT.

— Tous les intermédiaires cytologiques sont connus au cours de la macroglobulinémie, depuis la cellule réticulaire (REGNIERS) jusqu'à la cellule lymphoréticulaire ou plasmocytaire typique. Pour rares que soient de tels cas, ils n'en réalisent pas moins des « formes de passage », prouvant qu'il n'y a pas de séparation radicale entre les deux affections.

— Enfin, nous avons déjà signalé que si la cellule lymphoréticulaire est certes loin de présenter les atypies de certains plasmocytes myélomateux, sa tendance envahissante, sa diffusion systématique, l'infiltration de la capsule des ganglions se poursuivant jusqu'aux tissus adjacents, enfin la tendance ostéolytique manifestée dans quelques cas, constituent des caractères de malignité, atténuée toutefois, si on la compare à celle de la maladie de KAHLER.

Sur le plan cytologique, il y a donc des raisons valables de soutenir une parenté entre les deux affections, surtout dans quelques cas privilégiés.

BIOLOGIE.

La « dysglobulinémie », au sens général du terme, est présente dans les deux cas. Mais elle est bien différente : globuline anormale au cours de la maladie de KAHLER, macroglobulinémie au cours de la maladie de WALDENSTRÖM. Alors que pour HABICH et HÄSSIG, JAHNKE et SCHOLTAN, ces deux anomalies ont en commun leur caractère paraprotéïnémique, HARTMANN, par contre, conteste cette propriété aux macroglobulines qui, pour lui, ne diffèrent que quantitativement de la $\beta 2M$ physiologique : d'où l'existence d'une différence importante entre les deux affections.

Cependant si la plupart des auteurs admettent, avec HARTMANN, que la macroglobuline de la maladie de WALDENSTRÖM

comporte la même déterminante antigénique que la $\beta 2 M$ physiologique, l'accord n'est pas encore réalisé sur l'existence ou non d'anomalies associées, c'est-à-dire sur la présence d'autres composants antigéniques qui tiendraient soit à la présence de gamma globulines anormales (BURTIN), soit à la pluralité et à la variabilité antigénique des macroglobulines (MANDEMA) dans certains cas, non dans tous. En ce domaine, les acquisitions sont encore trop peu nombreuses pour conclure fermement.

La constatation de protéines de BENGE-JONES dans les urines de sujets présentant une maladie de WALDENSTRÖM est aussi un élément de rapprochement. (BURTIN - nous-mêmes dans un cas - BOUSSER et BOVIN - dans dix-huit cas selon KAPPELER).

Qui plus est, des observations privilégiées, non exceptionnelles toutefois, établissent un pont entre les deux affections :

Ce sont tout d'abord les cas de myélome présentant une macroglobulinémie : KAPPELER relève au moins dix observations avec une macroglobuline de constante de sédimentation comprise entre 12 et 26 S (BÜRKMAN et SANDKÜHLER - CLEVE - GRISOLIA et COHEN - JAHNKE et SCHOLTAN - LAURELL - OSSERMANN - SANDKÜHLER - STOBBE - WALDENSTRÖM). CREYSEL fait état récemment de deux cas.

Puis, au cours du myélome multiple, certaines globulines, sans être des macroglobulines à proprement parler, comportent néanmoins des constantes d'ultracentrifugation anormalement élevées, de 9,5 à 11,5 S (cas de BERNEAUD - KÖTZ et JAHNKE ; de PUTNAM et UDIN ; de WALDENSTRÖM).

Il convient aussi de faire mention des « macroglobulinémies atypiques » de JAHNKE et SCHOLTAN et de SURMANN, qui comportent un tableau de maladie de WALDENSTRÖM, mais dont la globuline possède des constantes de sédimentation ne dépassant pas 12 S.

Là encore, se rangent les dysprotéïnémies atypiques de CREYSEL, très voisines (six cas), dans lesquelles un tableau cyto-logique et clinique, évoquant en tous points la maladie de WALDENSTRÖM, ne s'accompagne que de gamma globulines anormales absolument semblables à celles d'un myélome.

Cette étude biologique est encore plus convaincante que les données cliniques ou cytologiques, et nous prouve de manière incontestable que si les deux affections diffèrent dans leurs formes caractérisées, elles n'en sont pas moins réunies par toute une série de cas où s'associent les éléments propres à l'une et l'autre affection. Ceci constitue un argument très solide en faveur d'une parenté nosologique.

III. — CONCLUSIONS.

De cette étude comparative d'ensemble, résumée ici brièvement, puisque chaque élément avait déjà fait l'objet d'une étude séparée, nous pouvons tenter de tirer quelques conclusions, en toute objectivité :

a) Myélome multiple et maladie de WALDENSTRÖM présentent une certaine similitude de leur schéma général, mais ceci ne préjuge en rien de leur nature ;

b) Les formes complètes et caractérisées des deux affections sont nettement différentes dans leur expression clinique ;

c) Il n'est pas encore établi de manière définitive que la macroglobuline de la maladie de WALDENSTRÖM soit ou non de caractère paraprotéïnémique, identique aux dysglobulinémies du myélome ou distincte d'elles ;

d) Les caractères cytologiques diffèrent de manière importante ; une impression de malignité cytologique se dégage souvent du médullogramme du myélome, plus rarement et difficilement de celui de la maladie de WALDENSTRÖM ;

e) Mais il existe un nombre appréciable d'observations où s'associent des éléments hautement caractéristiques des deux maladies : éléments cliniques, cytologiques, radiologiques et biologiques. Ces cas de transition établissent de manière indiscutable qu'il n'y a pas de séparation radicale à établir entre la maladie de WALDENSTRÖM et la maladie de KAHLER.

LES CONFINES DE LA MALADIE DE WALDENSTRÖM

La généralisation des examens électrophorétiques au cours d'affections très variées amène de plus en plus la découverte de dysprotéinémies majeures, que les examens immunologiques et l'ultracentrifugation permettent de bien préciser. Or, il s'avère que quelques-unes de ces dysprotéinémies apparaissent « inclassables » dans le cadre des affections connues. Sous la désignation de « confins », nous entendons parler ici de ce que SURMANN et JAHNKE appellent « macroglobulinémie atypique », et CREYSSEL « dysprotéinémies atypiques ». Dans ce même chapitre, nous étudierons des formes cliniquement ou cytologiquement très atypiques pouvant même faire douter de leur appartenance à la maladie de WALDENSTRÖM.

I. — FORMES CLINIQUES ATYPIQUES DE LA MALADIE DE WALDENSTROM.

LES FORMES LEUCÉMIQUES.

Le caractère exceptionnel de tels cas est évident, et l'on peut même douter du diagnostic, et se demander s'il ne s'agit pas en fait de leucémies lymphoïdes avec macroglobulinémie symptomatique, comme il en existe quelques cas.

Néanmoins, KAPPELER, après avoir soumis toutes les observations à une analyse sévère, en retient deux :

— celle de WANNER et SIEBENMANN : 200 000 globules blancs dans le sang périphérique comportant jusqu'à 78 % de cellules lymphoplasmocytoïdes de petite taille ;

— celle de MACKAY : 50 000 globules blancs, faits de cellules lymphocytoïdes. On peut d'ailleurs se demander sur quels critères ces éléments cellulaires sont distingués des cellules lymphoïdes d'une leucose chronique : seule une étude au microscope électronique serait formelle, et nous avons souligné combien, avec les colorations usuelles, il était délicat sinon impossible de faire une telle différenciation.

Il n'en reste pas moins que l'une des caractéristiques essentielles de la maladie de WALDENSTRÖM est justement de ne jamais évoluer vers un essaimage sanguin d'allure leucémique.

Ces deux cas exceptionnels nous font évoquer le problème voisin des leucoses à plasmocytes, longtemps contestées, aujourd'hui admises dans le cadre des plasmocytoses prolifératrices malignes. La proportion des leucoses à plasmocytes est extrêmement réduite par rapport au myélome multiple, puisque récemment nous ne pouvions rassembler qu'une trentaine d'observations incontestablement publiées.

Contentons-nous de faire ce rapprochement, considérant que les formes leucémiques de la maladie de WALDENSTRÖM sont encore plus rares et restent discutées.

LES FORMES TUMORALES.

Sans reprendre ici le problème, déjà évoqué, des tumeurs osseuses, nous faisons allusion aux cas de tumeur isolée, très importante, ganglionnaire le plus souvent, dominant la scène clinique, tout en coexistant avec les anomalies caractéristiques de la maladie de WALDENSTRÖM : ce sont les quelques observations de NOACH (tumeur rétroclaviculaire) ; de LELBACH (tumeurs ganglionnaires médiastinales et abdominales) ; de KAPPELER (trois cas) ; de REVOL (avec lymphome abdominal) ; de SCHAMAUN (un cas).

Dans ces observations, l'examen anatomo-pathologique était souvent hésitant et le diagnostic de lymphosarcome fut souvent avancé, mais non retenu en l'absence de signes francs de malignité.

Peut-être pourrions-nous également ranger dans ce cadre le cas d'ABRAMS considéré comme macroglobulinémie symptomatique au cours d'un lymphosarcome, en l'absence d'une infiltration de la moelle osseuse.

Ici encore nous pouvons évoquer, par analogie et sans en tirer argument, le tableau du plasmocytome solitaire apparenté du myélome multiple.

II. — LES MACROGLOBULINEMIES ATYPIQUES.

JAHNKE, SCHOLTAN, VON SURMANN publièrent, en 1955, des cas rappelant par leurs caractères cliniques, évolutifs, cytologiques, la maladie de WALDENSTRÖM, mais ne comportant pas de macroglobuline à proprement parler. En effet, les constantes de sédimen-

lation y sont peu différentes de celles des constituants habituels du sérum (de 9,5 à 11,5 S).

Ceci confirme pleinement ce que nous avons déjà souligné à savoir la valeur prééminente de l'élément anatomo-clinique, et le caractère secondaire de la globuline secrétée, dans la hiérarchie des symptômes de la maladie. Ces observations comportaient, signalons-le, un comportement immunologique des globulines semblables à celui des cas typiques.

DI GUGLIELMO se demande alors si les globulines qui existent dans la maladie de WALDENSTRÖM doivent être obligatoirement des macroglobulines, ou s'il ne convient pas d'élargir le cadre de cette maladie à d'autres paraprotéïnémies, comportant toutefois les critères cytologiques et cliniques caractéristiques. Nous sommes loin de la conception primitive de WALDENSTRÖM, et il est pour le moins curieux de voir la macroglobuline, qui a permis à cet auteur d'individualiser une entité nouvelle, apparaître maintenant comme le maillon pour ainsi dire le plus faible du diagnostic.

KAPPELER dans son important travail va même plus loin puisqu'il n'hésite pas à soulever l'éventualité de « macroglobulinémies » de WALDENSTRÖM sans macroglobulines. Il s'agirait là d'un paradoxe que cet auteur rapproche des myélomes non secrétants. Il faut bien avouer qu'aucun cas n'en est formellement relié. Mais on peut se demander si certains cas de leucose lymphoïde à forme médullaire pure (Thèse de MOUTHON), appelée plutôt « lymphose » par RENDU en raison de l'évolution lente et n'aboutissant pas toujours au stade leucémique, ne relèvent pas de cette éventualité. De tels cas devraient bénéficier d'investigations rénales minutieuses et d'études cytologiques fines.

Mais tout ceci n'est encore qu'hypothèse.

III. — LES DYSPROTEINEMIES ATYPIQUES.

Sous ce titre, CREYSSSEL, FINE et MOREL ont rapporté tout récemment six observations difficiles à classer dans un cadre bien établi. Les six cas comportent un tableau clinique et cytologique exact de maladie de WALDENSTRÖM : la prolifération lymphoréticulaire atteint jusqu'à 75 % des éléments de la moelle osseuse dans un cas. Deux observations comportent une association avec un processus cancéreux (cancer du rein, hépatome).

Or l'ultracentrifugation et l'immunoélectrophorèse révèlent l'absence de macroglobulines et la présence de gamma globulines anormales tout à fait identiques à celles du myélome.

CREYSSEL et ses collaborateurs, tout en établissant entre le myélome et la macroglobulinémie de nouveaux traits d'union, inclinent pour un rapprochement de leurs dysprotéïnémies avec la maladie de WALDENSTRÖM.

Tels sont les différents faits qui font entrevoir les confins de la maladie de WALDENSTRÖM. Il est certain qu'avec la généralisation des examens biochimiques, de plus nombreux documents seront rassemblés et contribueront à faire la lumière et à attribuer une place précise à des syndromes encore rares. Mais d'ores et déjà, il nous semble que ces quelques observations tirent leur intérêt de leurs liaisons avec des maladies déjà bien individualisées. Toute interprétation doit encore néanmoins rester empreinte de la plus grande prudence.

SITUATION NOSOLOGIQUE

Au terme de cette étude analytique et comparative, après avoir examiné quelques 180 observations, ayant discuté la valeur de chaque élément, il nous reste à tenter de situer la place de la maladie de WALDENSTRÖM sur le plan nosologique. Cette entreprise, disons-le d'emblée, ne saurait encore être définitive, car nous avons vu que certaines données sont encore imprécises et contestées dans les domaines immunologiques et chimiques en particulier. Les opinions d'aujourd'hui seront peut-être à reviser demain.

Un premier point restera tout de même acquis : la maladie de WALDENSTRÖM, décrite par lui dès 1944, est *une entité anatomo-clinique bien particulière et des plus valables*, c'est « une maladie nouvelle », selon ses termes mêmes. Mais la conception de cette entité a tout de même évolué depuis sa découverte : alors que c'est la constatation d'une globuline de poids moléculaire élevé qui amena WALDENSTRÖM à découvrir le nouveau syndrome, celle-ci en apparaît actuellement comme un élément pour ainsi dire contingent et surtout peu spécifique, puisqu'à condition de mettre en œuvre les investigations suffisantes, elle se montre banalement au cours de multiples processus réactionnels, inflammatoires entre autres.

L'entité morbide de WALDENSTRÖM reste rare, originale, comporte essentiellement une prolifération réticulo-lympho-plasmocytaire systématique, s'accompagne dans la règle d'une macroglobuline dont il n'est pas certain qu'elle diffère de la $\beta 2 M$, mais peut aussi s'accompagner dans de rares cas d'autres anomalies des globulines. Il s'agit, selon le terme de KAPPELER et ZOLLINGER, d'une « réticulomatose myélogène avec dysprotéinémie ».

Si sur ce premier point l'unanimité semble faite, il n'en est pas de même en ce qui concerne la nature de cette maladie nouvelle. Deux conceptions sont ici en rivalité qui comportent chacune des arguments valables.

A. — THÉORIE INFLAMMATOIRE de MALLARME, HARTMANN, BOIVIN, ORCEL et FAUVERT dont nous rappellerons très brièvement les arguments principaux :

a) arguments cytologiques :

— Le myélogramme, l'adénogramme, le splénogramme révèlent une prolifération réticulo-lympho-plasmocytaire. La plupart

des cellules sont du type adulte et n'ont pas les dystrophies apparentes de la cytologie maligne. Les études anatomiques montrent, en outre, une intense réaction de réticuline. « En somme, il s'agit d'une stroma-réaction à point de départ réticulaire ».

b) arguments tirés de l'immunoélectrophorèse :

— « La maladie de WALDENSTRÖM est caractérisée essentiellement par l'augmentation massive, à l'ultracentrifugation, d'un constituant de constante de sédimentation 16 S. Ce constituant est antigéniquement identique à la $\beta 2$ M physiologique. Au cours de maladies comportant un syndrome inflammatoire, il existe une augmentation nette, mais modérée de cette $\beta 2$ M globuline ». (HARTMANN et coll.).

c) arguments cliniques :

— La longue évolution clinique de l'affection est plus en accord avec la conception d'une maladie inflammatoire que maligne.

En résumé, la maladie de WALDENSTRÖM, en dépit de son individualité clinique, ne diffère pas en son essence des macroglobulinémies rencontrées au cours des syndromes inflammatoires ; il ne s'agirait que d'une modalité évolutive particulière, ce qui confère à ce tableau anatomo-clinique son originalité.

Pourquoi cette inflammation prend-elle alors cette intensité et cette évolution en l'absence de toute étiologie connue ? La question n'a pas encore reçu de réponse et c'est là l'une des faiblesses de cette théorie. Peut-être pourrait-on invoquer au départ un processus quelconque (infectieux, parasitaire, tumoral, allergique) qui disparaîtrait bientôt, puisque l'on n'en trouve jamais trace. WALDENSTRÖM lui-même ne présumait-il pas, en pure hypothèse, dès 1944, le rôle d'une infection virale ? Aucun argument positif toutefois n'existe encore en ce domaine et lorsqu'une agression quelconque est connue et s'accompagne d'une macroglobulinémie « réactionnelle », dans le cadre d'un syndrome inflammatoire, il faut bien reconnaître que l'expression de cette inflammation est très différente de la maladie de WALDENSTRÖM.

Il faudrait alors penser que la réaction, ayant dépassé son objectif, se poursuit par le mécanisme bien connu aujourd'hui d'une maladie auto-entretenu, devenue ainsi irréversible. C'est là pure hypothèse.

B. — THÉORIE NÉOPLASIQUE soutenue par ZOLLINGER, KAPPELER, KREBS et RIVA, DI GUGLIELMO, par les auteurs suisses, allemands et scandinaves : la maladie de WALDENSTRÖM, affection de caractère néoplasique, serait à rapprocher du myélome multiple dont la nature tumorale et néoplasique est admise.

Nous avons, tout au long de cette étude, développé tous les arguments venant à l'appui de cette théorie. Résumons-les :

a) arguments cliniques :

— L'évolution et le terrain sont voisins dans les deux affections. La parenté de certains symptômes est encore plus évidente.

b) arguments cytologiques :

— Les cellules lymphocytoïdes sont d'origine réticulaire comme le plasmocyte. Si les cellules en elles-mêmes révèlent peu de stigmates de malignité, le caractère de la prolifération dans son ensemble évoque un processus extensif et irréversible.

c) arguments immunologiques :

Dans bon nombre de cas, il existe, outre la $\beta 2 M$, des déterminantes antigéniques particulières liées notamment aux gamma globulines, conférant à la macroglobuline de la maladie de WALDENSTRÖM un caractère particulier de « paraprotéïnémie » qui la rapproche des anomalies rencontrées au cours du myélome multiple.

d) arguments anatomiques :

Les lésions squelettiques peuvent exister, visibles radiologiquement ou non, dans un nombre de cas qui n'est pas négligeable.

e) arguments tirés des cas-frontières, des confins :

Comme nous l'avons vu, tous les intermédiaires existent entre maladie de KAHLER et maladie de WALDENSTRÖM, et nous passons insensiblement de l'une à l'autre par diverses étapes :

- myélome multiple typique ;
- myélome avec macroglobulinémie ;
- maladie de WALDENSTRÖM avec gamma globulines anormales ;
- maladie de WALDENSTRÖM avec globulines de constante 9 S à 11,5 S ;
- maladie de WALDENSTRÖM avec lésions ostéolytiques ;
- maladie de WALDENSTRÖM à cytologie atypique (plasmocytoïde ou réticulaire) ;
- maladie de WALDENSTRÖM typique.

Dans cette gradation ne manque aucun intermédiaire ; il serait bien difficile d'établir une frontière à un niveau quelconque.

En résumé, la maladie de WALDENSTRÖM est très proche de la maladie de KAHLER et de ce fait sa nature maligne est quasi-certaine. Elle représente néanmoins une forme très atténuée de malignité, et apparaît comme l'une des plus bénignes des affections néoplasiques. Chacune des deux maladies garde son expression propre, tumorale le plus souvent dans le myélome, infiltrative dans la maladie de WALDENSTRÖM, avec différenciation dans le sens lymphoréticulaire dans l'une, plasmocytaire dans l'autre, avec sécrétion particulière à chacune. Mais toutes deux dérivent d'un processus paraplasique de la cellule réticulaire et du système réticuloendothélial, d'une réticulomatose ; elles débuent le plus souvent au niveau de la moelle osseuse, d'où leur appellation de réticulomatoses myélogènes avec dysprotéinémie.

**

Nous avons, tout au long de cet ouvrage, laissé maintes fois transparaître notre opinion. Tout en reconnaissant la valeur des arguments avancés en faveur de la théorie inflammatoire, *nous inclinons toutefois pour une conception néoplasique, pour une parenté avec le myélome multiple*. L'une des raisons principales de ce choix réside dans l'étude si convaincante des cas de transition qui sont, il faut le reconnaître, suffisamment nombreux pour mériter la plus grande attention.

Considérant toutefois la justesse de certains arguments en faveur de la nature inflammatoire et le caractère évolutif si étonnamment lent pour une affection maligne, nous en arrivons à penser que la maladie de WALDENSTRÖM réalise peut-être un état privilégié, qui reliait inflammation et néoplasie. Cette vue purement spéculative ne peut être vérifiée tant que la nature même des processus néoplasiques nous reste inconnue.

Il convient de rendre hommage, en terminant, au grand savant qui a su discerner avec tant de clairvoyance cette maladie nouvelle, et qui, d'emblée, a pu en définir les caractéristiques essentielles. C'est à juste titre que cette affection a été désignée et restera connue sous le nom de maladie de WALDENSTRÖM.

CONCLUSIONS

De connaissance récente, la macroglobulinémie de WALDENSTRÖM est une affection peu fréquente, puisque 180 cas seulement en sont connus, en quinze années. L'originalité de cette entité anatomo-clinique nouvelle est certaine et repose sur un trépied symptomatique :

CLINIQUE, en premier lieu, souvent discret et d'installation insidieuse, aboutissant à un syndrome anémique, des hémorragies cutanéomuqueuses, avec adénosplénomégalie modérée. Mais comme dans toute maladie de système, les symptômes les plus divers peuvent être rencontrés : c'est ainsi que nous avons insisté sur les manifestations rénales, neurologiques, ophtalmologiques, pleuro-pulmonaires, osseuses, cutanées et infectieuses.

BIOLOGIQUE, sur lequel l'attention des premiers auteurs avait surtout été attirée ; de nombreux tests aspécifiques traduisent une labilité colloïdale importante du sérum due à la présence de la macroglobuline. Cette dernière, analysée par les techniques les plus précises, ne présente apparemment pas de caractéristiques propres à la maladie de WALDENSTRÖM ; la macroglobuline apparaît actuellement comme étant une fraction globulinique présente dans la maladie de WALDENSTRÖM certes, mais aussi dans un grand nombre d'affections comportant un syndrome inflammatoire.

ANATOMIQUE qui, soulignons-le encore, représente l'élément fondamental du diagnostic : il existe une prolifération intense, envahissante, d'un type cellulaire particulier, la cellule lymphoréticulaire de ROHR, d'origine réticulaire, possédant une fonction sécrétrice. Seuls des examens cytologiques précis, telle la microscopie électronique, permettent de déceler dans ces cellules une structure ergastoplasmique originale. Cette prolifération de base s'accompagne de modifications cytologiques concomitantes plus discrètes telles que plasmocytose, mastocytose. Le processus prolifératif est envahissant, diffus, irréversible et signe la malignité de la maladie, même si les cellules caractéristiques n'en présentent que peu de stigmates.

Après étude analytique et comparative des trois ordres d'éléments, reposant sur sept observations nouvelles et une revue des cas connus actuellement, le problème de la situation nosologique qu'occupe la maladie de WALDENSTRÖM est abordé :

— les macroglobulinémies dites « symptomatiques » ne présentent pas le contexte clinique, biologique, ni surtout anatomique de la maladie de WALDENSTRÖM : il y a un fossé entre la stroma-réaction de ces macroglobulinémies-symptômes et la prolifération importante et caractéristique que nous avons étudiée ;

— une éventuelle parenté avec la leucose lymphoïde n'est plus aujourd'hui soutenue ;

— l'association cancer-maladie de WALDENSTRÖM, enregistrée dans 10 % des cas, a été diversement interprétée sans qu'existe une explication satisfaisante ; la simple coïncidence n'est d'ailleurs pas exclue. L'association lymphose-cancer mérite d'être rapprochée ;

— un grand nombre d'arguments sont en faveur d'un rapprochement avec le myélome multiple. Des cas-frontières, des faits de transition prouvent qu'il n'y a pas de solution de continuité entre ces deux états. Les études cytologiques orientent vers les mêmes conclusions, puisque dans les deux cas des cellules d'origine réticulaire, possédant une structure ergastoplasmique et élaborant une globuline, ont acquis un potentiel évolutif de malignité certaine, quoique s'exprimant à des degrés variables.

C'est donc, en définitive, comme une affection maligne de système que l'on doit considérer la macroglobulinémie de WALDENSTRÖM ; elle peut être rangée près du myélome multiple dans le cadre des « réticulomatoses myélogènes avec dysglobulinémie ».

OBSERVATIONS CLINIQUES

OBSERVATION N° 1

M. REC....., 52 ans.

(Observation publiée « pro parte » in Bull. et Mém. Société Méd. des Hôpitaux de Paris, par MM. L. MATHIEU, C. PERNOT, J. METZ, F. STREIFF et A. RACADOT).

I. — TABLEAU CLINIQUE.

Il s'agit d'un homme âgé de 52 ans, sans antécédents pathologiques particuliers. C'est en janvier 1957 que se font jour les premières manifestations de sa maladie, sous forme d'un épisode fébrile caractérisé de grippal et jugulé par les antibiotiques en quelques jours. Depuis ce premier incident, le malade a remarqué : une asthénie intense, accompagnée ces derniers temps de lipothymies ; plusieurs accès fébriles inopinés, de courte durée, non expliqués ; de petites épistaxis et quelques gingivorragies à l'occasion de soins dentaires ; enfin, ces derniers temps, apparition d'une stomatite typique avec poussées fébriles.

A l'examen d'entrée, sont notées :

- une pâleur importante avec asthénie et tendance lipothymique ; une fièvre irrégulière oscillant entre 38° et 39° ;
- des lésions de stomatite ulcéronécrotique ;
- plusieurs adénopathies axillaires de la taille d'une noix ;
- une splénomégalie ferme, débordant de deux travers de doigt le rebord des fausses côtes ;
- une tachycardie sinusale (100), avec des bruits normaux à l'auscultation. L'E.C.G. révèle des signes d'ischémie sous-épicardique antéro-septale.

Rien de notable au niveau des autres appareils, en particulier pas de signes d'atteinte du système nerveux.

L'examen radiographique du squelette ne met en évidence que de petites images microlacunaires au niveau des cols fémoraux sans caractère franchement pathologique (Pr. ROUSSEL).

Un bilan radiologique digestif complet est effectué systématiquement à la recherche d'un éventuel processus cancéreux. Il est entièrement négatif.

L'examen des fonds d'yeux décèle des hémorragies papillaires bilatérales (suffusions en nappes) et quelques exsudats.

II. — TABLEAU BIOLOGIQUE.

— Protides totaux : 113 g‰.

— Electrophorèse en canaux :

Albumine + alpha 1 globuline	23 %
Alpha 2 globulines	10 %
Bêta globulines	52 %
Gamma globulines	15 %

— Electrophorèse sur papier et tracé photométrique : pic considérable de globulines migrant dans une zone intermédiaire entre les bêta et les gamma globulines (fig. 9, p. 57).

— Immunoélectrophorèse (Dr BURTIN) (fig. 11, p. 62) : les principales anomalies s'étendent dans la zone électrophorétique bêta : il existe un trait de précipitation dense réalisant une ébauche de double courbure, observé tant avec l'immunsérum S. A. H. N. que l'immunsérum antimacroglobuline (flèche blanche) : ce trait de précipitation est celui de la bêta 2 M globuline, normalement non visible dans les conditions habituelles d'expérience et ici très augmentée ; c'est elle qui réalise la macroglobulinémie.

Il existe d'autre part :

— une diminution de la $\beta 2 A$ globuline (la principale observée dans le sérum humain normal) ;

— des γ globulines anormales bien mises en évidence par l'immunsérum antigamma-globulines (double flèche).

Conclusion : macroglobulinémie avec présence de gamma-globulines anormales.

— Ultracentrifugation (Dr SLIZEWICZ) : elle révèle la présence en quantité importante d'un constituant sédimentant rapidement. Sa constante de sédimentation peut être fixée entre 14 et 16 unités SVEDBERG.

Cette constante de sédimentation est un peu faible, mais justifie cependant, jointe aux données immunoélectrophorétiques, le diagnostic de macroglobulinémie (Dr BURTIN).

— Lipides totaux	3,15 ‰	(N : 1,80 à 2,20)
Cholestérol total	0,90 ‰	
Phospholipides	0,77	(N : 6 à 8 g ‰)
Rapport P/C	0,86	

— Lipidogramme :

Etude qualitative : les lipoprotéines bêta sont mêlées d'une fraction lipoprotéinique anormale indissociable à l'électrophorèse.

HEMOGRAMMES

Dates	G. R.	H. B.	V. G.	G. Bl	P. N.	P. B.	P. E.	Lymph. MM.	M.	Pl.
22-2-57	2 920 000	66	0,81	4 400	5	0	1	44	3	45
										lympho. atypiq.
27-2-57	2 800 000	70	0,98	2 600	37	0	0	40	5	18
4-3-57	3 400 000	94	0,98	5 500	64	rare	2	24	2	8
9-3-57	3 220 000	96	1,05	3 700	71	0	0	23	1	5
20-3-57	2 840 000	85	1,05	3 200						
27-3-57	3 170 000	94	1,05	5 100	72	0	0	23	1	4
6-5-57	3 680 000	105	1,03	4 400	66	0	1	20	1	12
21-5-57	3 320 000	102	1,02	6 000	75	0	rare	17	1	7
5-6-57	3 200 000			6 000	75					
7-6-57	4 200 000	130	1,02	6 400	91	0	0	5	0	4

Etude quantitative :

Lipoprotéines A + alpha 1	15,6 %
Lipoprotéines bêta	61,1 %
Lipoprotéines gamma	23,3 %

- V.S. 140 mm dans la première heure.
- Formoleucogelréaction fortement positive.
- Test à l'eau distillée de Sia positif.
- Test de Gros : 1,75.
- Test de Mac Lagan : 8.
- Test de Hanger : 14.
- Fibrine : 6,46.
- Protéine C réactive : négative.

Bilan rénal :

- Urée : 0,62 à 0,40 selon les examens.
- Albumine : 12,40 g lors d'un examen. Présence constante à toutes les recherches, mais en quantité variable.
- Pas d'albumose de Bence Jones.
- Electrophorèse : traces d'albumine ; présence d'une globuline de mobilité légèrement inférieure à celle des bêta globulines du témoin.
- Culot : quelques cylindres granuleux, rares hématies.
- Rapport uréique de Grandpierre notablement perturbé.
- P.S.P. : 76,5 %.
- L'immunoélectrophorèse des urines n'a pu être pratiquée.
- Fer sérique : 30 gamma.
- Capacité latente de saturation : 350 gamma.

III. — BILAN HÉMATOLOGIQUE.

(cf. tableau des hémogrammes successifs).

Notons l'anémie constante et l'existence d'une poussée évolutive initiale incontestable s'accompagnant d'une véritable agranulocytose.

IV. — EVOLUTION.

Le malade est alors traité par des transfusions répétées jusqu'à restitution d'un chiffre globulaire satisfaisant.

Des soins locaux buccopharyngés et l'antibiothérapie sont mis en œuvre. Enfin, un essai de traitement par corlaneyl est instauré, que le malade poursuivra après sa sortie de l'hôpital.

Le malade revient alors le 20 mai parce qu'il a remarqué l'apparition d'un ictère qui à l'entrée est franc et ne s'accompagne

pas de décoloration constante des matières. Le foie déborde de trois travers de doigt le rebord des fausses côtes.

Les examens biologiques pratiqués à ce moment apportent peu d'éléments nouveaux.

Bilirubine directe	0,030
indirecte	0,004
Rapport 7,5	

MYELOGRAMMES

<i>Série granulopoïétique</i>			<i>Série erythropoïétique</i>		
	26-2-57	4-6-57		26-2-57	4-6-57
Myéloblastes ...	0	0,5	Proerythroblastes	0,5	rares
Promyélocytes .	1	3,5	Erythro baso ...	0,5	1,5
Myélo N	9	23	Polychromato .	2	5
B			Orthochro	1,5	5
E	0,5	0,5	Total	4,5	12,5
Métamyélo N ..	5	12,5	<i>Série lymphopoïétique</i>		
B ..	0		Lymphoblastes .	0	0
E ..	0,5		Prolymphocytes .	0,5	0
Poly. N ..	6	8	Lymphocytes ...	69	37
E ..	1	0,5	M. Mono	1	0,5
Total	23 %	49	Monocytes	1	0,5
			Plasmocytes	1	0,5

SPLENOGRAMME

Lymphoblastes rares.	Promyélocytes rares.
Prolymphocytes : 2.	Myélocytes N : 2.
Lymphocytes : 85.	Métamyélocytes : 1.
Cellules à tendance plasmocytaire : 2.	Poly N : 3.
Erythro baso rares :	Poly Eos. : 1.
Polychromato : 2,5.	Monocytes : 1.
Orthochromatiques : 0,5.	Plaquettes peu nombreuses.

HEMOSTASE

Temps de saignement : 4'30".	Plaquettes : 190 000 le 27-2-57.
Signe du lacet négatif.	110 000 le 27-3-57
Temps de coagulation : 9'.	

	27 - 2 - 57	26 - 3 - 57	29 - 5 - 57
Test de tolérance à l'héparine 1 U ...	17'30/témoin 12'	14' 30/12'	20"/12'
Temps de Quick ..	16" 5/15"	19"/15	27"/15"
Taux de prothrombine	70 %	50 %	31 %

Absence d'anticorps antileucocytaires.

Biopsie ganglionnaire : Prolifération lymphoplasmocytaire et légère hyperplasie réticulo-endothéliale. Aucun élément atypique.

Cholestérol total 1,18
estérifié 0,63

Rapport : 0,53.

Test d'insuffisance hépatique : GROS 1
McLAGAN ... 110
HANGER 15

Taux de prothrombine : 31 %.

Il est difficile de donner une étiquette à cet épisode ictérique.

On discute :

1° un retentissement hépatique de la macroglobulinémie ;

2° une hépatite virale : il est à noter que cet ictère apparaît dans les délais pouvant cadrer avec une hépatite de la seringue. Or le malade avait reçu de nombreuses transfusions sanguines.

Quoi qu'il en soit, l'évolution est sévère et le malade décède en coma hépatique seize jours après son retour au service, malgré les thérapeutiques mises en œuvre.

V. — AUTOPSIE (Pr. G. RAUBER).

— *Macroscopiquement* : Surrénale gauche bien conservée.

Surrénale droite hémorragique.

Reins : congestifs, verdâtres, se décapsulant bien.

On remarque une coulée ganglionnaire entre l'aorte et l'œsophage.

L'aorte est teintée d'ictère et athéromateuse.

Cœur : épanchement péricardique modéré, myocarde épaissi, surtout au niveau du ventricule gauche.

Poumons : pas d'épanchements pleuraux ;
petites suffusions hémorragiques aux
bases.

Voies biliaires perméables.

Foie : poids, 1,730 kg - ictérique.

Rate : poids, 450 g - nombreux nodules
spléniques ronds, rougeâtres, infarcis.
Ganglions mésentériques nombreux noyés
dans la graisse.

— *Examen microscopique de divers fragments* (Pr. G. RAUBER).

FOIE.

Le foie présente des signes d'une hépatite parenchymateuse assez intense : on note, en effet, une nécrose centro ou plus souvent médiolobulaire ; un infiltrat mononucléé portal très important ; des altérations des hépatocytes : stéatose discrète, surcharge biliaire assez intense des hépatocytes et des cellules de KUPFER, quelques formations plasmodiales plurinucléées.

On est frappé toutefois par le fait que l'infiltrat portal susmentionné est plus important, plus dense et plus homogène que d'ordinaire au cours des hépatites virales. Cet infiltrat paraît exclusivement constitué par des lymphocytes adultes.

Il faut enfin noter que certains espaces portes sont nettement agrandis et présentent une discrète sclérose avec tendance à l'annulation, et formation de quelques pseudo-néocanalicules biliaires.

REIN (cf. p. 87 à 91 et fig. 14 à 18).

Le parenchyme rénal, assez bien conservé, présente un épaissement capsulaire discret. Les glomérules ne sont que rarement altérés, la plupart d'entre eux sont également congestifs. On rencontre pourtant certains glomérules qui présentent un épaissement fibro-hyalin en croissant de leur capsule, le flocculus ayant complètement disparu et étant remplacé par un infiltrat de cellules rondes lymphocytoïdes.

Les tubes urinifères de la corticale ne sont pratiquement pas altérés en ce qui concerne leur paroi, ils sont seulement légèrement dilatés. Mais un certain nombre d'entre eux renferme dans leur lumière de petits cylindres hyalins, de coloration brune qui sont vraisemblablement des cylindres bilieux. D'autres tubes renferment des débris granuleux ou cellulaires.

On note une congestion interstitielle d'intensité moyenne. Le tissu interstitiel renferme encore un certain nombre de traînées formées d'éléments mononucléés, d'aspect lymphocytaire, qui correspondent aux îlots rencontrés dans les espaces portes du foie, mais qui ont généralement des limites plus imprécises.

Au niveau de la médullaire, on note une sclérose interstitielle discrète et on retrouve dans la lumière de quelques tubes un certain nombre de cylindres hyalins ou d'aspect bilieux.

Coloration de Mac Manus - Hotchkiss. — Le P.A.S. montre que les tubes ont une basale presque partout normale, non épaissie. En ce qui concerne les glomérules, leur capsule de BOWMANN est tantôt normale, tantôt épaissie, hyalinisée ; même lorsque la capsule est normale, il existe un certain degré de glomérulo-hyalinose par épaississement de la basale endothéliale du floculus (mésangium). De plus, la lumière des capillaires floculaires, en dehors des hématies, prend le P.A.S. (c'est-à-dire qu'elle renferme un liquide richement protéique). Pratiquement, tous les cylindres hyalins rencontrés dans les tubes corticaux ou médullaires sont très fortement P.A.S. +. Certains néanmoins sont bilieux.

En conclusion. — Il semble s'agir d'une « glomérulonéphrose » avec une néphrite interstitielle constituée par des traînées ou amas de cellules lymphocytaires.

PANCRÉAS.

Le pancréas est bien conservé. Le parenchyme pancréatique exocrine et endocrine ne paraît que très peu altéré. On note, en effet, seulement une très légère sclérose interstitielle avec parfois, et en particulier en périphérie de l'organe, quelques traînées ou amas de cellules lymphocytaires interstitielles. Ces éléments se retrouvent également en nombre variable dans le tissu adipeux péripancréatique, même en dehors des éléments ganglionnaires qu'on y rencontre. Il faut noter cependant l'existence, soit en périphérie de l'organe, soit dans les cloisons interstitielles, de quelques traînées ou amas cellulaires mixtes constitués surtout par des polynucléaires et accessoirement par quelques histiocytes et quelques plasmocytes.

Un ganglion lymphatique d'assez gros volume est observé en périphérie du pancréas, il est en voie d'homogénéisation assez avancée ; mais le fait notable est la dispersion, hors de l'aire ganglionnaire, d'éléments lymphocytaires qui infiltrèrent le tissu adipeux environnant.

RATE.

Les divers prélèvements de tissu splénique montrent la présence de plusieurs petits infarctus intra-spléniques, apparemment récents, renfermant de nombreuses mottes d'hémosidérine. Autour de ces infarctus, le parenchyme splénique est tassé, comme refoulé.

On note par ailleurs au niveau de cette rate une régression partielle des follicules de MALPIGHI qui renferment par ailleurs des histiocytes contenant de grosses mottes d'hémosidérine. Le parenchyme splénique est assez congestif, avec un tassement relatif des cordons de BILLROTH. Il n'y a pas cependant d'amas importants de cellules lymphoïdes, en dehors des follicules de MALPIGHI.

GANGLIONS.

L'aspect du ganglion mésentérique prélevé et de la masse ganglionnaire péri-œsophagienne est identique et semblable à l'aspect du ganglion péri-pancréatique déjà signalé. La masse ganglionnaire est constituée par deux ganglions lymphatiques étroitement accolés par une péri-adénite intense.

L'aspect de ces ganglions est celui d'une homogénéisation, mais d'un type assez particulier : en effet, si les follicules corticaux et en particulier leur centre clair ont disparu, ces ganglions sont constitués essentiellement par des travées de cellules lymphoïdes, pour la plupart lymphocytes apparemment adultes, travées au sein desquelles on observe parfois une discrète fibrose fibroblastique débutante ; entre ces travées lymphoïdes, les sinus lymphatiques sont tous bourrés d'éléments cellulaires variés : lymphocytes, histiocytes, polynucléaires, cellules réticulaires, quelques rares plasmocytes. Cet aspect se retrouve au niveau des sinus périphériques et des sinus médullaires du ganglion.

La péri-adénite se marque, soit par un envahissement plus ou moins marqué du tissu adipeux péri-ganglionnaire par des éléments lymphoïdes, soit, comme cela se passe entre les deux ganglions de la masse œsophagienne, par un envahissement complet du tissu conjonctif interganglionnaire, les éléments lymphoïdes infiltrant complètement cet espace, en particulier au pourtour des vaisseaux, ne laissant subsister que quelques rares vésicules adipeuses.

Néanmoins les lymphocytes des ganglions ne présentent nulle part d'aspect atypique ni de figure de mitose pouvant les faire considérer comme des éléments sarcomateux.

MYOCARDE.

Il est remarquablement peu altéré. Les fibres myocardiques sont pratiquement intactes ; elles renferment un peu de pigment en périphérie du noyau, mais leur striation est parfaitement conservée.

Du point de vue interstitiel, on ne remarque que quelques discrets et rares amas interstitiels de quelques cellules de type lymphoïde. Par contre, des amas ou des traînées lymphoïdes un peu plus importantes se retrouvent par place dans la partie superficielle de l'épicarde.

ILÉON.

La muqueuse intestinale est altérée par la cadavérisation. Les glandes muqueuses sont normales, mais le chorion muqueux est infiltré, de façon assez abondante, par des éléments mononucléés de type lymphocytaire ou histiocytaire. La sous-muqueuse est un peu œdémateuse. La musculuse est normale ; cependant, quelques traînées de cellules lymphoïdes s'insinuent entre les interstices. Les plexus mésentériques sont nettement visibles entre les deux tuniques musculaires. Enfin, le tissu adipeux de la sous séreuse est nettement infiltré par des éléments inflammatoires polymorphes, où l'on reconnaît en majorité des polynucléaires, puis des éléments de type histiocytaire, dont certains présentent un noyau très volumineux. Les lymphocytes et les plasmocytes ne sont pratiquement pas rencontrés dans cette zone.

EN CONCLUSION, nous nous trouvons en présence d'un cas particulièrement typique de macroglobulinémie de WALDENSTRÖM pour lequel nous possédons un bilan biologique très complet et, fait plus rare, des documents anatomiques.

Parmi les éléments peu courants, soulignons :

— le début réalisant un véritable syndrome agranulocytaire avec stomatite ulcéro-nécrotique, température, et 6 % seulement de polynucléaires à ce moment ;

— l'existence d'une « poussée évolutive » initiale, notion qui est loin d'être classique ;

— au point de vue biologique, le remarquable abaissement du taux des lipides totaux, des phospholipides et du cholestérol ;

— à l'immunoélectrophorèse, des gamma-globulines anormales associées à la β 2 M ;

— une atteinte rénale indiscutable, avec albuminurie im-

portante, cylindrurie, présence d'hématies, concentration uréique déficiente, mais aussi globulinurie de mobilité électrophorétique voisine de celle du sérum.

L'examen histologique des reins montre un envahissement par la prolifération lymphoïde et des lésions de glomérulonéphrose.

L'étude histologique des différents fragments prélevés révèle la diffusion extrême de ce processus prolifératif.

L'évolution fut apparemment courte, mais il semble bien que la cause du décès fut, d'après l'examen histologique, une hépatite qui semble indépendante de la macroglobulinémie ; celle-ci a dû fragiliser le terrain. Hépatite virale épidémique ou hépatite d'inoculation, nous ne saurions dire ; elle survint dans les deux mois et demi succédant aux transfusions de sang. L'enquête réalisée auprès du Centre de Transfusion n'a pas permis de découvrir de source de contamination.

OBSERVATION N° 2

Madame BAS....., 73 ans (Clinique médicale A).

Observation publiée « pro parte » in « Revue Médicale de Nancy », en collaboration avec MM. R. DORNIER, A. LARGAN, A. RACADOT.

I. — HISTOIRE CLINIQUE.

Elle est longue et nous nous efforcerons de n'en mentionner que les principaux jalons, la malade ayant été l'objet d'une surveillance médicale suivie depuis neuf ans, d'où l'intérêt de ce cas.

Le début apparent de l'affection remonte au mois de janvier 1950, alors que la malade est âgée de 64 ans. Elle consulte son médecin traitant pour *un épisode infectieux pulmonaire* traînant depuis trois mois avec toux, expectoration mucopurulente et fièvre. Dans les suites de cet épisode qualifié de « grippal » s'installe une asthénie prononcée avec pâleur du teint qui révélera une anémie sévère.

On ne note par ailleurs que des antécédents banaux : hypertension artérielle suivie depuis plusieurs années, variable, ayant atteint jusqu'à 24 pour la T. A. maxima ; d'autre part, la malade présente un prolapsus utérin important (stade III) connu depuis douze ans.

La malade est alors suivie par M. le Pr. PIERQUIN qui a bien voulu nous communiquer son dossier.

L'examen clinique pratiqué à ce moment permet de relever :

- Une anémie extrêmement marquée ;
- L'existence d'assez nombreuses taches purpuriques disséminées sur tout le corps et des épistaxis assez abondantes ;
- Une adénopathie axillaire droite assez importante ;
- Une splénomégalie discrète, perceptible à bout de doigt.

Un bilan hématologique pratiqué à ce moment (cf. tableau hémogrammes et myélogrammes révèle une prolifération lymphoïde médullaire importante sans autre traduction dans le sang circulant qu'une lymphocytose relative. Le diagnostic de « cryptoleucose lymphoïde » est alors porté.

Un traitement par radiothérapie splénique est mis en œuvre, comportant cinq séances avec un total de 80 R, sans résultat appréciable.

HEMOGRAMMES

Dates	G. R.	Hb %	V. G.	G. B.	P. N.	P. B.	P. E.	Lympho	MM.	M.	Formes anormales
Mai 1950	2 300 000										
7-9-50	1 600 000	50	1,10	5 000	46	0	1	40	2	11	
11-10-50	2 330 000	60	0,92	4 200	49	0	3	40	0	8	
25-10-50	2 080 000	55	0,94	3 500	51		2	36		10	1 plasmocyte
17-11-50	2 060 000	63	1,09	3 500	59		0	31		9	1 plasmocyte
9-1-51	2 440 000	72	1,05	4 700	70		1	17	2	10	
6-2-51	2 570 000	67	0,93	8 800	72	0	1	16	3	8	
7-4-51	1 860 000	54	1,03	5 400	51	0	3	39	2	5	
11-7-51	3 020 000	77	0,91	5 500	56	0	2	32	0	10	
16-9-51	2 710 000	85	1,10	5 300	54	0	1	33	4	7	Monocyte jeune 1
9-1-52	3 270 000	92	1	4 300	60	0	1	31	0	7	Plasmocyte 1
29-4-52	2 900 000	87	1,07	4 100	69	0	1	22	1	6	Plasmocyte 1
12-8-52	2 470 000	73	1,05	3 100	55	1	1	31	1		Lympho atypique 2
17-3-53	2 610 000	73	1	4 600	61	0	3	27	1	8	
23-6-53	2 560 000	70	0,98	4 800	53	0	6	31	1	8	Elément plasm 1

6-11-54	2 610 000	77	1,06	6 200	59	0	0	26	1	13	Plasmocyte 1
4-4-55	2 030 000	55	0,98	4 800	68	0	1	25	0	6	
18-7-55	2 400 000	70	1,04	5 000	48	0	4	38	1	8	Plasmocyte 1
24-5-56	2 100 000	48	0,81	4 800	72	0	0	24	0	4	
13-8-56	2 000 000	60	1,05	5 700	59	0	0	36	3	2	
1-9-56	2 440 000	70	1,02	3 900	65	0	0	26	0	9	
15-9-56	2 660 000	72	0,95	4 400	57	0	1	24	3	15	
24-9-56	3 000 000	84	1	5 100	49	0	6	33	4	8	
20-10-56	3 150 000	88	0,98	4 700	71	0	2	8	2	17	
7-3-57	3 460 000	101	1,04	6 000	69	0	0	25	1	5	
6-6-57	3 300 000	100	1	5 000	51	0	1	40	3	5	
22-11-57	2 800 000	88	1,03	4 700	59	0	3	31	0	7	
26-11-57	3 800 000	114	1	4 800	53	0	3	40	0	4	
26-4-58	2 860 000	86	0,99	5 400	71	0	1	24	0	4	
2-5-58	3 800 000	110	0,95	5 100	73	0	1	16	1	9	
18-6-58	3 180 000	98	1,02	4 800	68	0	1	27	0	4	
7-11-58	2 850 000	84	0,97	5 000	69	0	1	18	1	11	

MYELOGRAMMES

	19-9-50	2-8-56	15-10-56	26-11-57	7-11-58
SÉRIE GRANULEUSE					
Myéloblastes	0	0	0	0	
Myélocytes N	0	2	1,5	0,5	
B	0	0	0	0	
Métamyélocytes N ...	2,5	1,5	0	0	
B ...	0,5	0	0	0	
E ...	0	0	0	0	
Polynucléaires N ...	1	6,5	3,5	4	
B ...	0	0	0	0	
E ...	0	0	0	0,5	
SÉRIE ERYTHROPOIÉTIQUE					
Proérythroblastés ...	0,5	0	0	0	
Erythro-baso	0	0	0,5	0	
Erythro-polychromato	0	0,5	0,5	0,5	
Erythro-orthochrom.	1	0,5	1	1	
SÉRIE LYMPHOIÉTIQUE					
Lymphoblastes ...		1	1	0	
Prolymphocytes	92,5	85	89	91	95
Moyens mono.	0	0,5	0		
Monocytes	0	0,5	0,5	0,5	
Monocytes	0	0,5	0,5	0,5	
Plasmocytes	0	0,5	0,5	2	

La malade reçoit de plus une série de transfusions sanguines qui améliorent sensiblement son état.

L'évolution se poursuit alors lentement, la malade étant examinée environ deux à trois fois par an. Entre les années 1951 et 1956, nous relevons les faits suivants :

- Plusieurs épistaxis d'abondance et de durée importantes ;
- Deux épisodes infectieux pulmonaires en 1953 ;
- Plusieurs épisodes infectieux urinaires à type de cystite, accompagnés parfois d'hématurie ;
- L'apparition de petits ganglions inguinaux en 1954.

En 1956, la malade est hospitalisée à la Clinique médicale A pour une pyélonéphrite sévère avec azotémie élevée (jusqu'à 1.80 g) et évolution simultanée d'un phlegmon du dos de la main droite. Grâce à un traitement antibiotique, la diurèse se rétablit et l'azotémie revient aux limites de la normale. Un bilan urinaire radiologique révèle alors une hydronéphrose bilatérale extrêmement importante.

Le bilan hématologique est par ailleurs superposable aux précédents et l'on en reste toujours au diagnostic de « leucose lymphoïde aleucémique ».

Ce n'est qu'en 1957, lors d'une seconde hospitalisation que, frappés par la lenteur évolutive de son affection et par certains éléments biologiques, tels que V.S. très accélérée et perturbation des tests de floculation, nous évoquons le diagnostic de maladie de WALDENSTRÖM. L'électrophorèse est en faveur de cette hypothèse que les examens immunologiques et l'ultracentrifugation confirment.

Examen clinique pratiqué à cette date :

Appareil cardiovasculaire : T.A. 12/6.

A l'auscultation, souffle systolique en écharpe et éclat du deuxième bruit à la base. E.C.G. normal.

Appareil respiratoire : Ronchus et sibilances disséminés dans les deux champs pulmonaires. A l'écran, accentuation simple de la trame bronchique et empâtement hilair.

Appareil digestif : Pas de signes fonctionnels. La palpation de l'abdomen ne révèle aucune anomalie, le foie est de volume normal.

Système hématopoiétique : Présence d'un gros ganglion axillaire droit, de petits ganglions inguinaux.

Rate perceptible à bout de doigts.

Rares pétéchies au niveau des membres inférieurs.

Appareil génito-urinaire : pollakiurie, dysurie douloureuse intermittente.

Quelques hématuries.

A l'examen, prolapsus au troisième degré.

Système nerveux :

- Motricité active ; marche difficile depuis six mois, ne se faisant qu'avec l'aide d'une canne ; la malade escamote l'appui sur la jambe droite. Léger déficit de la force musculaire au niveau du membre inférieur droit.
- Motricité passive normale ;
- Réflexes ostéotendineux diminués au membre inférieur droit ;
- Réflexes cutanés plantaires en flexion ;
- Réflexes cutanés abdominaux abolis ;
- Sensibilité :
 - Signes subjectifs : douleurs vives à type de torsion au niveau des masses musculaires du membre inférieur droit (pas de troubles vasculaires, ni de signes d'irritation du sciatique à ce niveau) ;
 - Signes objectifs : sensibilité superficielle normale à tous les modes, sensibilité profonde pratiquement abolie au niveau de la jambe droite ;
 - nerfs crâniens normaux.

En bref, troubles sensitifs subjectifs, troubles de la sensibilité profonde et petit déficit moteur localisé évoquant une atteinte névritique localisée.

Nous nous trouvons donc en face d'une macroglobulinémie de WALDENSTRÖM évoluant depuis six ans avec manifestations neurologiques mal systématisées.

La malade est suivie depuis lors régulièrement et son état reste stationnaire, émaillé de temps à autre par une épistaxis, une hématurie, un épisode infectieux pulmonaire, une accentuation passagère de ses douleurs.

Elle reçoit deux fois par an quelques flacons de sang, ainsi que des thérapeutiques stimulantes de l'hématopoïèse. La corticothérapie n'a pas été préconisée dans son cas en raison de l'infection urinaire latente.

Nous l'avons revue tout récemment et son état reste stationnaire. Notons cependant une amélioration très nette de ses symptômes neurologiques.

II. — BILAN BIOLOGIQUE.

BILAN HEMATOLOGIQUE

- Hémogrammes : cf. Tableau :
 - Anémie constante ;
 - Jamais de leucocytose ;
 - Lymphocytose relative constante ;
 - Fréquemment constatation d'éléments difficilement classables (lymphocytes atypiques, plasmocytes, monocytes jeunes).

— Myélogrammes : cf. Tableau :

Prolifération de type lymphoïde constante et importante (80 à 90 %) ;

— Coagulation : Temps de saignement 4' ;

Signe de la ventouse négatif ;

Plaquettes : 138 000.

Dates	T. Q	Témoin	Taux.Pro.	TTH - 1 u.	Témoin
1-8-56	17"	12"5	42 %	24'30	12'30
5-6-57	17"	15"	65 %	24'	12'
20-11-57	12"	11"	70 %	30'	12'30
20-11-57	12"	11"	70 %	30'	12'30
7-11-58	17"	14"	55 %	15'30	12'
13-11-58	16"5	13"5	55 %	17'15	10'

Vitesse de sédimentation (6-6-57) : 142 mm/1 h.

148 mm/2 h.

108/V my

(21-11-57) : 156 mm/1 h.

160 mm/2 h.

118/V my

Formoleucogelréaction positive.

Réaction de Sia +++

Test de GROS 1,4

MAC LAGAN 45

HANGER 79

Cholestérol total 1,32

estérifié 0,86

Rapport : 0,65 (en 1956).

Lors d'un examen pratiqué à son dernier séjour, le cholestérol total n'était qu'à 0,98.

Lipides totaux : 1,62.

— Lipoprotéinogramme :

Lipoprotéines A + α_1	23,2 %	(N = 20 à 30 %)
Lipoprotéines β	56,7 %	(N = 50 à 60 %)
Macroglobulines W	8,7 %	
Lipoprotéines γ	11,4 %	(N = 10 à 20 %)

Fibrine au l. : 3,14.

Electrophorèse sur papier et tracé photométrique : présence d'une globuline anormale au niveau des gammaglobulines et baisse légère des bêtaglobulines (fig. 21).

Electrophorèse à l'appareil de KERN :

Albumine + alpha 1	27 %
Alpha 2 globulines	9 %
Bêta globulines	6 %
Gamma globulines	58 %

Protides totaux : 100 g. l. le 7-6-57 ; 93 g. le 8-1-58.

Absence de cryoglobulines.

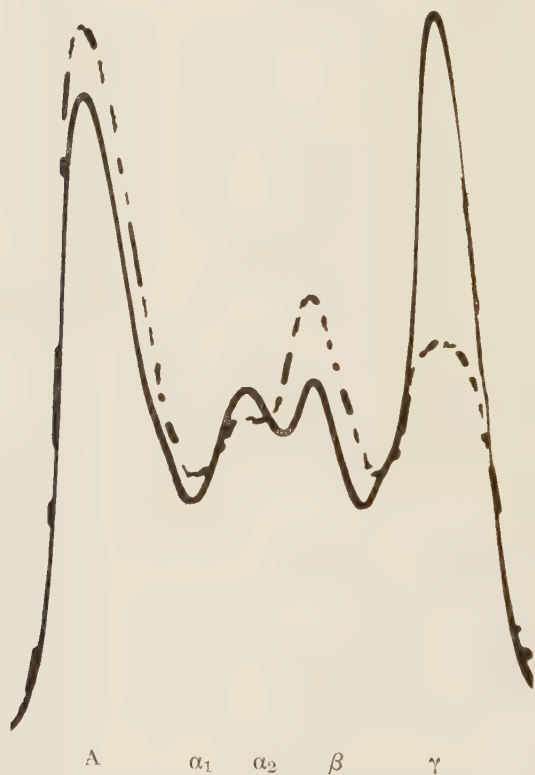


FIG. 21. — Electrophorèse sur papier. Tracé photométrique (observation n° 2).
Présence d'une globuline atypique en quantité très importante au niveau du point de départ.

BILAN URINAIRE

Urée : 0,54.

Urines : Albuminurie variable de 0,32 à 2,40 g. selon les examens.

Nombreux leucocytes ;

Quelques hématies ;

Pas d'albumose.

FOND D'ŒIL

Normal les 6-6-57 et 25-11-57.

Bilan radiologique systematique du squelette : normal.

IMMUNOELECTROPHORESE (13-11-57) - Docteur BURTIN (fig. 22).

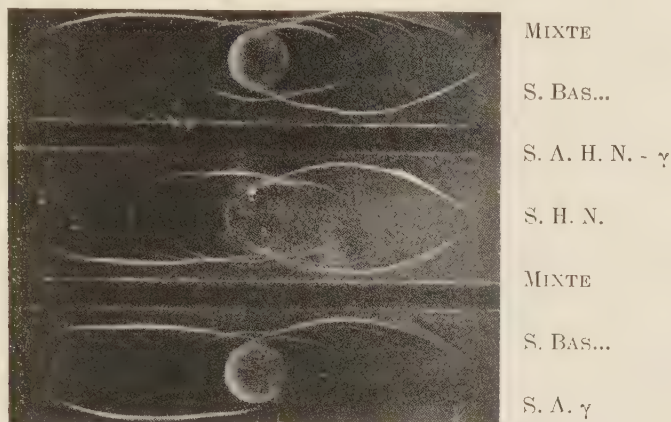


FIG. 22. — Immunoélectrophorèse du sérum (Dr BURTIN) (observation n° 2). Précipitation massive et spontanée de protéines dans le réservoir de départ. Trait de précipitation inhabituel, de mobilité bêta, encadrant le réservoir de départ (pour abréviations cf. p. 62, fig. 11).

— SANG

Précipitation massive et spontanée de certaines protéines dans le réservoir de départ. C'est probablement pour cette raison qu'il n'y a pas de trait de précipitation spécifique caractéristique de la bêta macroglobuline, à l'exception peut-être d'un trait de précipitation inhabituel, de mobilité bêta, encadrant le réservoir de départ. Par ailleurs, diminution de la principale bêta 2 et au moins d'une bêta 1 globuline.

— URINES

L'urine donne plusieurs traits de précipitation spécifique, tous faibles dont l'un correspond à une protéine de Bence-Jones, probablement du Groupe 1.

ULTRACENTRIFUGATION - Docteur SLIZEWICZ.

(Calculs pratiqués uniquement sur du sérum dilué au 1/2 et non pas extrapolés au 0, d'où des chiffres plus faibles que la réalité).

Ultracentrifugation du sérum dilué au 1/2 : 59 780 t./mn (1957)

- Une fraction en faible quantité de 12,5 U.S.
- Macroglobuline : 9 S.
- Globulines : 5,05 S.
- Albumines : 3,08 S.

Ultracentrifugation pratiquée en décembre 1958 par le Docteur
WIEDEMANN

Constantes de sédimentation : Macroglobuline 1 = 17,6
Macroglobuline 2 = 23,7

Résumant cette longue observation, nous pouvons tenter d'en souligner les éléments caractéristiques et originaux :

- l'âge de début : 64 ans ;
- le mode de début : asthénie, anémie, épistaxis, mais aussi épisode infectieux pulmonaire. L'histoire de la maladie est parsemée de pneumopathies bâtarde dont la fréquence est bien connue maintenant au cours de la maladie de KAHLER également ;
- l'existence d'une « poussée évolutive » initiale, de gravité certaine, avec déglobulisation intense (1 600 000) suivie d'une évolution chronique par la suite ;
- le tableau clinique assez pauvre : quelques adénopathies, une splénomégalie « limite » ; des poussées purpuriques ;
- l'existence de signes neurologiques mal systématisés, se rapprochant des faits décrits par BING, NEEL, HARBOE ;
- le tableau biologique est classique, mais l'intensité de la prolifération lymphoïde médullaire est remarquable.

Notons également la constante et importante perturbation du test de tolérance à l'héparine.

La constatation, à l'immunoélectrophorèse des urines, de traces de corps de Bence-Jones est un fait assez rare en matière de macroglobulinémie.

- La durée de l'évolution enfin nous donne une idée du pronostic de l'affection.

Tels sont les éléments les plus marquants de cette observation qui bénéficie d'une surveillance médicale de longue durée.

OBSERVATION N° 3

Monsieur THO....., 48 ans (Clinique médicale A).

Observation publiée « pro parte » in « Revue Médicale de Nancy », en collaboration avec MM. R. DORNIER, A. LARCAN, A. RACADOT.

Ce cas a le privilège d'avoir été suivi de très près pendant une période de sept ans, au cours desquels de nombreux séjours hospitaliers ont été effectués.

C'est en juin 1951 que le malade a commencé à présenter les premiers symptômes de sa maladie : dyspnée progressive au moindre effort, asthénie, palpitations, surtout anémie.

Première hospitalisation, en février 1959, à la Clinique Cardiolgique de M. le Dr L. MATHIEU.

A L'EXAMEN : Malade très pâle, pas d'adénopathies, rate palpable, lors des inspirations, foie augmenté de 2 travers de doigt, souffle systolique ayant son maximum à la base, mais perçu sur toute l'aire précordiale.

BILAN : G. R. 1 290 000.

G. B. 5 700.

Formule : P. N. 30 % - P. E. 2 % - P. B. 0.

Lympho, 57 % - MM. 2 % - M. 9 %.

— myélogramme : étalement pauvre en cellules. Ces éléments sont représentés par des cellules de petite taille ressemblant à de petits lymphocytes, mais avec quelques atypies : noyaux à chromatine mal répartie, condensée irrégulièrement. Cytoplasme peu abondant, d'une coloration grisâtre, finement granuleux.

— Plaquettes : 100 000

— Urée : 0,33 B. W. négatif

— Cholestérol total : 1,34

— estérifié : 0,76

— Tests hépatiques : GROS 2

MAC LAGAN 63

HANGER 14

Le malade bénéficie alors de transfusions répétées (six en trois mois d'hospitalisation). Ensuite, il subit cinq séances de radiothérapie, mal supportées apparemment ; à la dernière séance, la température qui, jusqu'alors, était normale, monte à 39°.

Un traitement par A.C.T.H. est alors entrepris sous couvert d'antibiotiques. Il quitte le service le 15 juin, en assez bon état général.

A noter que l'examen des fonds d'yeux révèle à ce moment un œdème diffus avec hémorragies disséminées dont quelques-unes à centre clair. Résistance capillaire conjonctivale normale.

Deuxième séjour à la Clinique Cardiologique du 15 juillet 1952 au 13 août 1952.

Le malade se plaint toujours d'asthénie et de dyspnée au moindre effort. Mais le syndrome anémique semble s'être amélioré. L'examen est superposable au précédent ; on note de plus l'apparition d'acné rosacée faciale en ailes de papillon.

BILAN BIOLOGIQUE

- Numération : G. R. 4 250 000
B. G. 5 600
- Formule : P. N. 31 % - P. B. 0 - P. E. 2 %
Lympho 49 % - M. M. 6
- Plaquettes 100 000
- Myélogramme : prolymphocytes 1,5 %
lymphocytes 54 %
mononucléaires moyens 5 %
- urée 0,35 g

La radiothérapie est reprise à raison de douze séances de téléroentgéuthérapie, complétées par l'administration d'hépatrol.

Troisième séjour : en décembre 1952, à la Clinique Cardiologique :

- état stationnaire ;
- le foie a diminué de volume ;
- la rate est toujours accrochable ;
- l'anémie n'a pas récidivé ;
- la formule sanguine est normale.

Le malade semble alors stabilisé jusqu'en 1954.

Quatrième séjour, en mai 1954, à la Clinique Médicale A. Le malade revient plus pour un bilan général systématique que pour une recrudescence des symptômes.

A L'EXAMEN

- micropolyadénopathie ;
- splénomégalie à la limite ;
- foie redevenu normal.

BILAN BIOLOGIQUE

- Numération : G. R. 3 900 000
G. B. 4 200

- Formule : P. N. 73 %
P. N. 0
P. E. 1 %
Lympho 18
M.M. 0
M. 8
- myélogramme :
lymphocytes 76 %
lymphoblastes 1,5 %
plasmocytes 1 %
- urée 0,63
- urines : albumines 0,62, rares cylindres hyalins, très nombreuses hématies.

Consultation dermatologique (Pr BEUREY) : acné rosacée faciale typique et d'autre part placard rosé sur la région deltoïdienne, d'aspect urticarien, mais pouvant évoquer également une hémato-dermie. La biopsie révèle un épiderme d'aspect sensiblement normal. Léger œdème du derme superficiel et autour des capillaires ou vaisseaux plus ou moins dilatés et entourés de petits infiltrats lympho-histiocytaires. Ces infiltrats sont plus nombreux dans le derme superficiel et moyen. Cet aspect peut se rencontrer au cours de certaines lymphoréticuloses, mais on ne peut conclure formellement à une hémato-dermie. Le malade subit à nouveau de la téléroentgenthérapie et quitte le service.

Cinquième séjour. le 10 décembre 1956, à la Clinique Médicale A : se plaint de douleurs sourdes au niveau de l'hypochondre gauche.

EXAMEN CLINIQUE

Sans changement.

BILAN BIOLOGIQUE

- Numération G. R. 3 300 000
G. B. 5 100
- Formule normale.
- myélogramme 55,5 % de lymphocytes
- V. S. 124 mm/1 h., 112 après 2 h.
- urée 0,52
- urines : albumine 2,40 g
rares cylindres hyalins.

Après quelques transfusions et de la radiothérapie splénique à visée antalgique, le malade quitte le service.

Nous intéressant à la question des macroglobulinémies, c'est sur l'examen du dossier que nous avons présumé le diagnostic qui semblait très probable en raison de la longue évolution, du

tableau clinique et hématologique, et de l'accélération considérable de la vitesse de sédimentation. Nous avons alors reconvoqué le malade au Service.

Sixième hospitalisation du 25 novembre 1957 au 21 décembre 1957, à la Clinique Médicale A.

Depuis le dernier séjour, se plaint toujours d'un certain degré d'asthénie et d'une recrudescence des douleurs dans la région splénique.

A L'EXAMEN

- très petites adénopathies inguinales
- rate à peine palpable, douloureuse à la palpation
- le foie déborde de 2 travers de doigt
- appareil cardiovasculaire : souffle systolique de base peu intense, perçu également à l'endapex sans anomalie radiologique, ni E.C.G.
- autres appareils : rien à signaler.

BILAN HEMATOLOGIQUE

- Numération : G. R. 3 760 000
G. B. 4 500
V. G. 0,93
- Formule : P. N. 56 % - lympho 42 - M. M. 0 - P. 2
- Plaquettes : 86 000
- myélogramme : lymphocytes 78,5 %
plasmocytes 0,5
- examens immuno-hématologiques : absence de tout anti-corps
- taux de prothrombine : 85 %
- T. T. H. 1 unité : 22 minutes/11,30 pour le témoin
- temps de saignement : 9'
- fragilité capillaire à la ventouse : ++
- fibrinogène : 3,44.

BILAN HUMORAL

- protides totaux : 86 g/l
- électrophorèse sur papier : existence d'un pic important de globuline migrant dans la zone des gamma
- électrophorèse en canaux : irréalisable en raison d'une précipitation du sérum
- réaction de Sia positive
- V. S. 104 mm/1 h. 138 mm/2 h.
- lipides totaux : 2,88 g/l
- cholestérol total 1,52
estérifié 0,92

- Tests hépatiques : Gros 3
Mac Lagan 9
Hanger 11
- urée : 0,55
- urines : traces d'albumine, pas d'albumose de Bence Jones
Concentration uréique : 13,26/1
Débit minute des hématies : 1600
- examen des fonds d'yeux apparemment normal
- examen radiographique du squelette entier : normal
- *Immuno-électrophorèse* : cet examen pratiqué par M. le Dr BURTIN permet de conclure à la présence incontestable d'une macroglobuline. On observe une précipitation massive de certaines protéines dans le réservoir de départ (fig. 23)

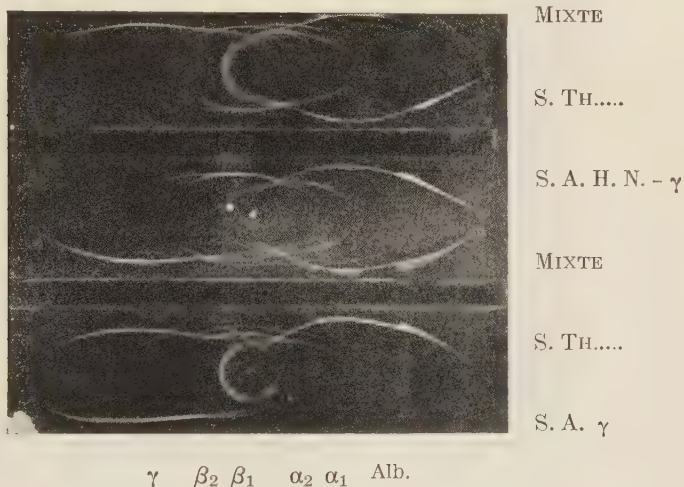


FIG. 23. — Immunoélectrophorèse du sérum (Dr BURTIN) (observation n° 3).
Précipitation massive et spontanée de certaines protéines dans le réservoir de départ (pour abréviations cf. p. 62, fig. 11).

- Ultracentrifugation : (Dr SLIZEWICZ) (fig. 24)
Sérum dilué au 1/2 : 59 780 tours/minutes
3 fractions sont bien visibles :
Macroglobuline 103 S.
Globulines 4,9 S.
Albumines 3,2 S.

En conclusion, nous pouvons porter chez ce malade le diagnostic de macroglobulinémie-maladie. Notons les quelques points particuliers à cette observation :

— l'absence de tout phénomène hémorragique ; seul l'examen des fonds d'yeux était perturbé au début de l'évolution ;

— l'existence de lésions dermatologiques pouvant rentrer cliniquement et histologiquement dans le cadre des hémato-dermies ;

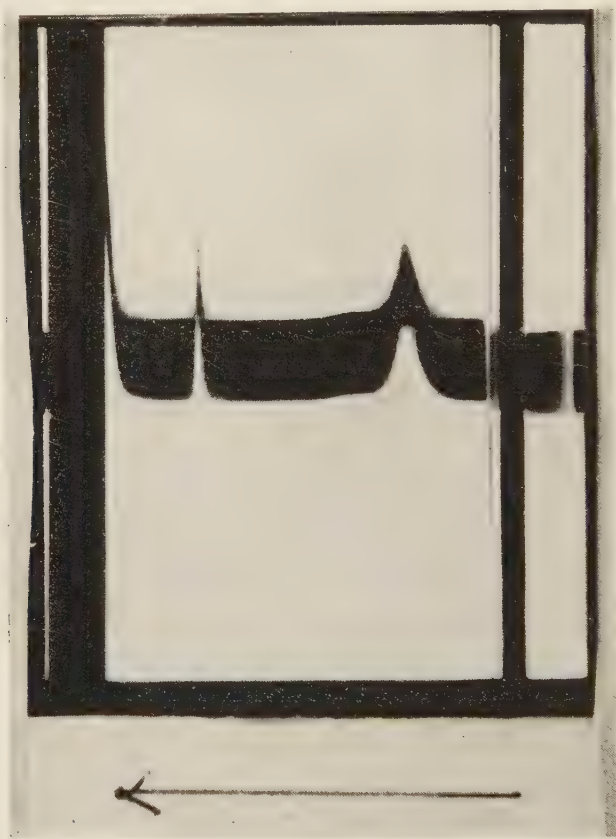


FIG. 24. — Diagramme d'ultracentrifugation (Dr SLIZEWICZ) (observation n° 3).

— la longue évolution (sept ans) avec une stabilisation relative obtenue depuis cinq ans, à la suite d'une flambée initiale.

HEMOGRAMMES

Dates	G. R.	Hb %	V. G.	G. B.	P. N.	P. B.	P. E.	Lympho	MM.	M.	Cellules anorm.
7-2-52	1 290 000	45 %	1,56	5 700	30	0	2	57	2	9	
19-2-52	1 500 000	30 %	1	3 300	44		2	26	14	14	
27-2-52	2 400 000	45 %	0,93	11 000	33			44	13	1	9 lympho jeunes
7-3-52	2 300 000	50 %	1,08	4 300	27	1	0	40	19	10	3 lympho jeunes
14-3-52	2 800 000	52 %	0,98	3 000	29			37	27	7	
24-3-52	2 900 000	45 %	0,77	1 300	33	0	0	44	14	5	4 lympho jeunes
4-4-52	2 500 000	40 %	1	4 300	30	0	0	42	19	9	
11-4-52	1 300 000	30 %	1,15	2 000	20	0	0	55	18	7	
28-4-52	2 300 000	52 %	1,12	3 000	33	0	0	37	17	13	
18-7-52	4 250 000	103 %	0,85	5 600	31	0	2	49	12	6	
6-8-52	3 000 000	94 %	1,11	14 000	53	0	0	36	1	10	
17-5-54	3 930 000	104 %	0,94	4 200	73	0	1	18	0	8	
12-12-56	3 300 000	86 %	0,92	5 100	70	0	0	22	1	7	
29-11-57	3 760 000	106 %	0,93	4 500	56	0	0	42	0	2	
16-12-57	3 480 000	106 %	1	4 800	52	0	4	34	1	9	

MYELOGRAMMES

	20-2-52	17-7-52	15-5-54	13-12-56	23-11-57
SÉRIE GRANULEUSE					
Myéloblastes		0,5	0,5	0,5	
Promyélocytes		1	0,5	1,5	
Myélocytes N		7	1,5	0	1
B		0,5	0	0	
E		2	0		
Métamyélocytes N ...		6	1		
B ...		0	0		
Polynucléaires N		7	8,5	33	13,5
B		0	0		0,5
E		0,5	0,5	0,5	0,5
SÉRIE ERYTHROBLASTIQUE					
Proérythroblastes		0	0,5		
Erythro baso		2	0,5		
polychromato		3	1,5	0,5	1
orthochromat.		7,5	2,5	1	1,5
Lymphoblastes		1,5	1,5		
Prolymphoblastes ...		1,5	0,5		
Lymphocytes 95 %	54	76	55,5	78,5	
Moyen Mono	5	2	1	0,5	
Monocytes	1	1	6,5	2,5	
Plasmocytes	0	1		0,5	

OBSERVATION N° 4

M. GAL....., 60 ans.

(Observation inédite, Clinique chirurgicale A, Professeur CHALNOT).

OBSERVATION CLINIQUE.

Ce malade exerçant le métier de lithographe présente dans ses antécédents une syphilis contractée en 1917 et traitée convenablement.

L'histoire de sa maladie débute en 1950 : le malade remarque alors des rectorragies récidivantes et consulte son médecin habituel qui le soigne pendant deux ans pour des hémorroïdes.

Devant la persistance des hémorragies néanmoins, le malade consulte un chirurgien qui décèle un cancer du rectum incontestable pour lequel il est opéré en mai 1952 : le cancer est situé à 13 cm, l'intervention est faite dans de bonnes conditions, en deux temps, avec établissement d'un anus artificiel qui sera refermé en octobre 1952. L'examen histologique confirme la néoplasie : il s'agit d'un épithélioma cylindrique glandulaire. De 1952 à 1955, l'état général semble satisfaisant, le malade reprend du poids et peut même se livrer à nouveau à son travail.

En octobre 1955, le malade est hospitalisé à la Clinique Chirurgicale A (professeur CHALNOT)

- pour : — amaigrissement (8 kg en quelques mois)
- présence à nouveau de sang dans les selles : on suspecte au moins une récidive locale de son cancer. Mais le bilan qui est effectué ne permet pas de confirmer cette hypothèse :
 - toucher rectal : muqueuse normale, pas d'induration. Prostate normale, pas de sang souillant le doigtier.
 - rectoscopie : le tube est introduit jusqu'à 20 cm. La muqueuse est rouge et parsemée de varicosités, sans plus.
 - lavement baryté tout à fait normal.

BILAN BIOLOGIQUE

— Numération globulaire :	G. R.	3 280 000
	G. B.	5 700
	V. G.	1,03
	H. G.	96 g

- Formule sanguine :
 P. N., 62 - P. B., 0 - P. E., 10
 L., 20 - M. M., 5 - M., 3
- Protides totaux : 122,19 g
- Cholestérol total : 0,93
- Tests hépatiques : Gros 2,8
 Mac Lagan 5
 Hanger 14
- B. W. négatif

Le malade quitte alors le service bien que son cas ne soit pas éclairé, notamment en ce qui concerne l'anémie et l'hyperprotidémie globale.

Deuxième séjour à la Clinique Chirurgicale A (17 février 1956).

Le malade revient à l'occasion de nouvelles rectorragies. Il présente de plus des épistaxis répétées et incessantes. Il a perdu l'appétit et note un amaigrissement important. L'examen de l'abdomen ne révèle rien d'anormal. On note de petites adénopathies inguinales.

BILAN BIOLOGIQUE

- Numération globulaire : G. R. 3 380 000
 G. G. 4 600
 V. G. 1
 H. G. 96 g
- Formule :
 P. N., 63 - P. B., 0 - P. E., 8
 L., 19 - M. M., 3 - M., 7
- Myélogramme :

Promyélocytes	0,5	érythro baso	0
Myélocytes N	1,5	polychrom.	1,5
B	0	orthochrom.	2
E	0,5		
Métamyélocytes N	0,5	Total ..	4 %
Poly. N	13,5		
E	3,5		
Total 20 %			
Lymphoblastes	0,5		
Prolymphocytes	1		
Lymphocytes	65		
Moyen mono	4,5		
Mono	2,5		
- une ponction de la crête iliaque donne le même pourcentage
- plaquettes : 480 000

- temps de HOWELL : 1'30"
- temps de QUICK : 13", ce qui correspond à un taux de prothrombine égal à 65 % de la normale
- test de tolérance à l'héparine 1 unité 30' pour témoin : 10' 30"
- protides totaux : 117,94 g
- urée : 0,31

BILAN LOCAL

Ne révèle toujours pas de signes de récurrence du cancer ;

- la rectoscopie révèle un léger dépoli à 13 cm, sans caractère évocateur ;
- biopsie : « muqueuse à caractères inflammatoires chroniques discrets sans aucun signe de prolifération maligne » ;
- un bilan radiologique reste lui aussi négatif.

Le malade est alors considéré comme porteur d'une cryptoleucose lymphoïde et traité par des transfusions répétées.

Troisième séjour à la Clinique Chirurgicale A (17 juillet 1956).

Le malade revient en raison d'une déficience encore accrue de son état général, avec amaigrissement continu, asthénie, anorexie. Il se plaint d'un syndrome algique diffus.

L'examen clinique, à part une véritable cachexie, ne montre que peu d'éléments objectifs : petits ganglions inguinaux ; rate devenue largement perceptible ; foie de volume normal. Le bilan local ne révèle toujours aucune récurrence du cancer initial.

La protidémie élevée nous amène aux constatations suivantes :

BILAN BIOLOGIQUE

- protides totaux : 118 g
- électrophorèse sur papier photométrique : présence d'une globuline anormale au niveau des gamma, réalisant un pic élevé pointu à base étroite ;
- numération globulaire :

G. R.	2 950 000
G. B.	5 200
V. G.	0,96
H. G.	80
- Formule :

P. N., 70	-	P. B., 2	-	P. E., 8
L., 14	-	M. M., 0	-	M., 7
- Myélogramme :

granulocytes	27,5 %
érythroblastes	5,5
lymphoblastes	0,5

prolymphocytes	0,5
lymphocytes	62
moyen mono	1
mono	1
plasmocytes	0,5

— urée : 0,36

Le malade quitte alors le Service soudainement à sa demande, et nous l'avons depuis lors perdu de vue.

En résumé de cette observation, nous ne pouvons certes affirmer la macroglobulinémie, puisque ni ultracentrifugation, ni immunoélectrophorèse n'ont pu être pratiquées. Néanmoins, il nous semble que le diagnostic peut être légitimement admis en raison du tableau clinique et biologique si évocateurs : la prolifération lymphoïde, l'augmentation des protides totaux, le profil électrophorétique, les troubles de la coagulabilité rendent ce diagnostic quasi certain.

L'intérêt de ce cas réside dans l'association avec un cancer du rectum. Il semble ici que le cancer ait été le premier élément à apparaître, mais on ne peut affirmer que la maladie de WALDENSTRÖM n'était pas déjà latente à ce moment.

OBSERVATION N° 5

Madame REN....

(Observation inédite * - Clinique Méd. B - Prof. KISSEL).

HISTOIRE CLINIQUE

- la malade est âgée de 74 ans ;
- on ne relève chez elle que des antécédents douloureux de l'hypochondre droit évoquant plus ou moins des crises de colique hépatique.
- la malade consulte pour des sensations de pesanteur au niveau de la fosse iliaque gauche avec épreintes, sensations de faux besoins, ténésme, et, plusieurs fois, *émissions de sang rouge dans les selles*.
- par ailleurs, *l'état général* a manifestement décliné ces derniers temps et la malade a remarqué une pâleur de son teint.
- l'examen clinique pratiqué à l'entrée n'apporte pas grand élément :
- rien à signaler aux points de vue cardiovasculaire, pulmonaire, système nerveux ;
on ne perçoit pas d'adénopathies ;
- l'E. C. G. est normal ;
- la palpation de l'abdomen révèle seulement une discrète hépatomégalie, régulière, non douloureuse.

C'est dans le sens d'un cancer rectosigmoïdien que les investigations sont orientées en raison des émissions de sang accompagnant les selles :

- Toucher rectal : le doigt bute légèrement, à bout de course, sur une tuméfaction antérolatérale difficile à préciser ;
- rectoscopie : le tube pénètre facilement jusqu'à 15 cm. La muqueuse est parfaitement saine, rosée. Il n'y a pas de lésions ulcéreuses, ou bourgeonnantes, ni de tuméfaction intrapariétale. L'examen est cependant extrêmement douloureux ;
- lavement baryté : un premier examen semble révéler une zone douteuse au niveau du sigmoïde, mais un deuxième examen pratiqué après huit jours de traitement antispasmodique se révèle absolument normal ;
- examen gynécologique : on note seulement un point douloureux au niveau du cul-de-sac vaginal latéral gauche ;
- cystoscopie : on remarque la présence d'une tuméfaction latérale gauche refoulant la vessie vers la droite. Cette tuméfaction bombe dans la vessie sans en altérer la paroi. Elle est très douloureuse ;
- urographie intra-veineuse : morphologie pyélocalicielle normale ; sécrétion dans les délais satisfaisants.

On conclut donc à l'existence d'une tuméfaction latérovésicale douloureuse de nature indéterminée.

Une laparotomie exploratrice est décidée.

(*) Les observations nos 5 et 6 nous ont été communiquées par M. le Professeur KISSEL que nous remercions vivement.

L'intervention est pratiquée le 12 avril 1958 et le chirurgien constate un bloc inflammatoire au niveau des annexes tant droites que gauches. Une hystérectomie subtotale est effectuée et l'examen macroscopique de la pièce ne montre pas de lésions apparemment cancéreuses.

L'examen anatomopathologique de divers prélèvements effectués permet d'éliminer tout processus cancéreux. On remarque seulement par places d'assez nombreuses « traînées inflammatoires à *cellules lymphoïdes prédominantes* ».

Les suites opératoires sont favorables.

C'est alors que l'un de nous a l'attention attirée par certains éléments du bilan biologique pratiqué dans le cadre d'un bilan général préopératoire, et sollicite une électrophorèse qui va orienter le diagnostic.

BILAN BIOLOGIQUE

Hémogrammes

Dates	G. R.	V. G.	G. B.	P. N.	P. B.	P. E.	L.	MM.	M.
20-3-58	3 900 000	0,98	5 400	72	0	5	13	2	8
31-3-58	3 540 000	0,96	5 000	54	0	8	34	0	4
12-4-58	3 950 000	1,02	5 500						
19-4-58	3 250 000	0,98	5 000	67	0	1	30	0	2
2-12-58	3 600 000	1	4 600	62	0	3	28	0	7

— myélogramme :

Série granulopoïétique :

myéloblastes	1
promyéloblastes	1
myélocytes N	16
E	3
métamyélocytes N	32
éosino	3

Total 70 %

Série érythropoïétique :

proérythroblaste	1
érythro baso	2
polychrom.	7
orthochrom.	3
Total	13 %

lymphocytes 13
rars monocytes
plasmocytes 4

HEMOSTASE

Le 19-3-58 Temps de Quick 15"5 pour un témoin de 13"5, soit 65 % de la normale;

Temps de Howell 3'30 pour un témoin de 2'45;

Test de tolérance à l'héparine :

1 unité	23'	—	Témoin	12'
0,7	11'			6'45
0,3	6'			3'15

Le 9-4-58 Temps de Quick 17" pour un témoin de 13";

Test de tolérance à l'héparine :

1 unité	24'15	—	Témoin	12'
0,7	10'45			6'
0,3	4'45			2'45

V.S. : 80 mm après une heure - 124 mm après 2 heures

Tests d'insuffisance hépatique :

Test de Gros 2,3 (N 2 à 3)

Mac Lagan 91 (N 0 à 10)

Hanger 40 (N 0 à 12)

Test de Kunkel au sulfate de zinc : 128 (N 30)

— Cholestérol total : 1,75 g/l - 1,52 g trois mois plus tard;

— Protides totaux (le 20 mars) : 77 g

(le 6 mai) : 70 g

— Electrophorèse sur papier et tracé photométrique :

baisse de l'albumine et des bêtaglobulines

présence d'une *globuline atypique* au niveau des gamma globul.

— réaction de SIA positive;

C protéine réactive : + 4;

— Bilan rénal : — urée : 0,29 à 0,34;

— culot de centrifugation des urines normal;

— albumine : 0,25;

— pas d'albumosurie;

— concentration uréique au litre : 11,36 g;

— rapport de Grandpierre : 0,80 (N = 1);

— l'examen des fonds d'yeux est normal.

C'est l'étude d'éléments biologiques tels que l'accélération de la V. S. et la perturbation des tests de floculation qui nous a fait demander une électrophorèse et le bilan hématologique.

Une immunoélectrophorèse est venue alors confirmer pleinement le diagnostic présumé de la maladie de WALDENSTRÖM (Dr BURTIN).

La malade fut revue en décembre 1958 à l'occasion d'épistaxis abondantes. Le bilan clinique et biologique était absolument superposable.

Ce cas peut paraître déroutant de par sa symptomatologie. Et pourtant si d'emblée la malade avait été considérée sous un angle hématologique, c'est sous l'aspect d'une anémie avec rectorragies que l'on aurait dû la considérer. L'examen de l'hémogramme et du myélogramme aurait orienté le diagnostic en révélant une prolifération lymphoïde quoique modérée. Etant donné l'âge de la malade, le diagnostic aurait pu être évoqué.

Soulignons un point très particulier à cette observation : la prolifération lymphoïde est très modérée au niveau de la moelle osseuse. Par contre, l'existence d'éléments lymphoïdes assez nombreux au niveau des annexes fait poser le problème de déterminations viscérales de la maladie de WALDENSTRÖM et d'extrême diffusion du processus prolifératif. L'évolution nous prouve d'ailleurs que le tableau clinique se complète progressivement.

Ce cas n'a pu être l'objet de toutes les investigations que nous aurions désirées, n'ayant été suivi qu'épisodiquement en consultation.

OBSERVATION N° 6

M. NIC.....

(Observation inédite - Clinique médicale B - Pr KISSEL).

Ce malade est âgé de 72 ans et ne présente aucun antécédent digne d'intérêt. Il consulte son médecin traitant, en avril 1956, pour des épistaxis répétées et assez abondantes survenues depuis deux ou trois mois. De plus, le malade accuse une asthénie progressive et un discret œdème des chevilles.

Le malade est alors hospitalisé du 17 avril 1956 au 26 avril 1956.

A l'examen pratiqué à l'entrée, on relève les éléments suivants :

— *Aspect général* : pâleur et décoloration modérée des muqueuses reflétant une anémie fort vraisemblable.

— *Appareil cardiovasculaire* : T.A. 16/8. A l'auscultation, le rythme est régulier, on note seulement un léger assourdissement du premier bruit et un éclat du deuxième bruit à la base.

La silhouette cardiaque est apparemment normale à l'écran, mis à part des signes discrets d'athérosclérose aortique

L'E.C.G. enfin révèle un axe gauche et une légère sous dénivellation du segment S.T. en précordiales surtout gauches (V5 - V6 - V7). Ces signes sont alors rapportés à un « cœur anémique ».

— *Au point de vue pulmonaire*, on ne note aucune anomalie tant clinique que radiologique.

— Le malade ne se plaint d'*aucun signe fonctionnel digestif* et la palpation de l'abdomen est normale.

— *Au point de vue du système hématopoïétique*, on ne relève ni adénomégalie, ni splénomégalie.

— Enfin, l'*examen neurologique* est normal, tant pour la motricité que pour les réflexes.

— Le malade ne signale pas de troubles urinaires : notons seulement un discret œdème vespéral des malléoles.

Un *bilan biologique* est alors mis en œuvre dont les résultats sont les suivants :

Hémogramme :	G. R.	2 740 000	Hb/1	74 g	V. G.	0,94
	G. B.	5 800	P. N.	62	P. B.	0
					P. E.	0
	L. 22	-	MM. 1	-	M. 15	

Etude de l'hémostase : Temps de Howell : 1';
 Temps de Quick : 14" (Témoin = 12");
 Test de tolérance à l'héparine :

1 unité	16'	—	Témoin	13'30
0,7	9'			6'45
0,3	4'15			3,30

Bilan rénal : — urée : 0,28 ;
 — culot des urines minime ;
 rares cellules épithéliales de desquamation ;
 très rares polynucléaires ;
 rares hématies peu altérées ;
 pas d'éléments rénaux ;
 — concentration uréique : 6,52 au l. d'urine ;
 — rapport de Grandpierre : 1,59 ;
 — Cholestérol total : 1,07 ;
 — Réactions de Bordet Wassermann : négatives ;

L'examen des fonds d'yeux ne révèle pas d'altérations.

T.A.R. : 32-90.

A la suite de cette hospitalisation et de ce bilan, aucun diagnostic définitif n'est posé ; on évoque une insuffisance rénale qui est certaine, et bien que le malade ne soit pas alors notablement hypertendu, on pense qu'il a pu manifester des poussées hypertensives avec épistaxis abondantes entraînant une déglobulisation. C'est sous la rubrique « insuffisance rénale » que le malade est étiqueté.

Un traitement symptomatique et une transfusion de sang sont alors mis en œuvre.

Deuxième séjour hospitalier. — Le malade revient au Service le 3 juillet 1958 :

— il présente un très mauvais état général, avec amaigrissement évident quoique non suivi, asthénie, état précachectique ;

— on note la pâleur de son teint et la décoloration des muqueuses. Il présente un œdème mou, gardant le godet, assez important des chevilles. Il n'aurait pas présenté d'épistaxis depuis le dernier séjour ;

— l'examen clinique est superposable à celui du précédent séjour, mais on note cette fois l'existence de quelques petites adénopathies cervicales, axillaires et inguinales.

BILAN BIOLOGIQUE

HEMOGRAMMES

Dates	G. R.	V. G.	G. B.	P. N.	P. B.	P. E.	L.	MM.	M.
4-7-58	2 580 000	1	6 200	79	0	0	17	0	4
15-7-58	2 660 000	0,99	4 600	63	0	0	25	5	7
17-7-58	3 250 000	0,98	6 300	74	0	0	16	0	10
28-7-58	3 450 000	0,95	6 800	77	0	1	11	1	10

Plaquettes : 350 000 le 8-7-58 - Morphologie et agglutinabilité : normales.

MYELOGRAMME

<i>Série granulopoïétique</i> :	myéloblastes	1
	promyélocytes	3
	myélocytes N	13
	B	0
	E	2,5
	métamyélocytes N	4,5
	B	0
	E	0,5
	Poly N	9
	B	0
	E	0,5
	Total	34,5

Série érythropoïétique normoblastique :

proérythro	1
érythro baso	3
polychromato	9,5
orthochrom.	3,5

Total 17 %

Moyens mononucléaires : 1 %.

Plasmocytes : 2,5 %.

Cellules d'aspect lymphocytaire, parfois d'allure jeune, groupées souvent en petits amas : 44 %.

- Hémostase : Temps de saignement : 5'30;
 Epreuve de la ventouse : négative;
 Temps de coagulation (Lee et White) : 6'30;
 Temps de Quick : 14" pour un témoin de 12";
 (soit activité globale de 60 %).

Dosages différentiels : prothrombine 45 %
 proaccéléline 50 %
 proconvertine 40 %

Consommation de la prothrombine supérieure à 3'.

Test de tolérance à l'héparine :

1 unité	15'30	—	Témoin	9'
0,7	9'			5'45
0,3	4'			3'

— Examens immuno-hématologiques :

Test de Coombs direct négatif;

Absence d'anticorps antiplaquettaires;

Absence d'anticorps antileucocytaires;

Absence d'autoanticorps et d'isoanticorps froids et chauds, complets et incomplets.

— Bilan rénal : Urée, 0,17 ;

Culot des urines : rares cellules épithéliales ;
quelques leucocytes ;

albumine : 0,41 ;

urée au litre d'urines : 9,28 g ;

— Vitesse de sédimentation : 140 mm/1 h.

Protides totaux : 86 g.

Electrophorèse sur papier : présence d'une grande quantité d'une globuline d'aspect anormal (fig. 25).

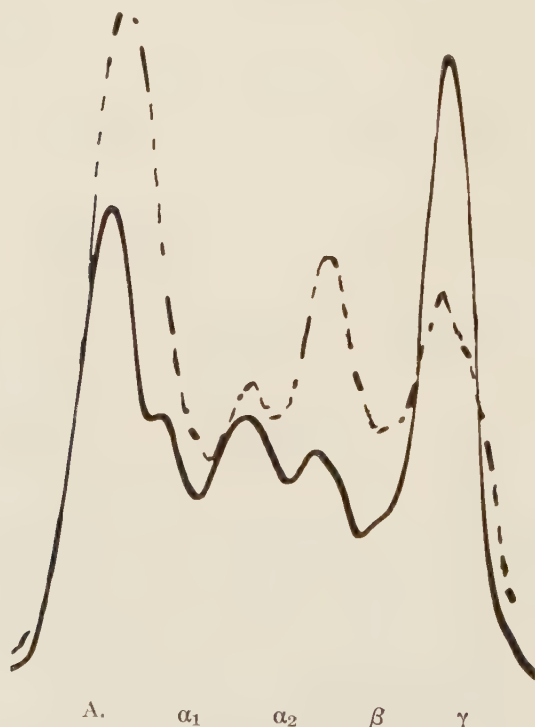


FIG. 25. — Electrophorèse sur papier. Tracé photométrique (observation n° 6). Présence d'une globuline anormale en grande quantité à l'endroit de dépôt du sérum. Baisse relative de l'albumine et des bêta globulines.

Réaction de Sia + ;

L'électrophorèse des urines ne met pas en évidence de protéines urinaires ;

Pas d'albumosurie de Bence Jones ;

Cholestérol total : 0,79 g ;

Lipides totaux : 2,20 g ;

Tests de floculation : Gros	4 (N = 2 à 3)
Mac Lagan	1 (N = 0 à 10)
Hanger	51 (N = 0 à 12)

Test de Kunkel : 3 ;

Fer sérique : 55 gamma pour 100 cc ;

Fibrine au l. de plasma : 5,60 ;

Phosphatases alcalines : 8 U. (King)
acides : 1 U. (King)

Glycémie : 1 g/l ;

Ponction lombaire : 1,2 lymphocytes
0,33 albumine
0,12 globulines ;

Examen des fonds d'yeux : veines turgescents et moniliformes ;
pas d'hémorragies ;

T.A.R. : 20/60 ;

Examen radiologique systématique du squelette :

- crâne sensiblement normal ;
- aspect cunéiforme de D 11 (cf. cliché) ;
- urographie intraveineuse normale ;

Biopsie d'un ganglion inguinal (25-7-58) :

- empreintes : hyperplasie lymphoïde ; cette hyperplasie est faite d'éléments dont l'aspect morphologique est normal. Les mitoses sont rares, ainsi que les cellules lymphoblastiques.
- examen anatomo-pathologique :
« ganglion entièrement homogénéisé avec hyalinisation vasculaire et en petites plages interstitielles. Les éléments cellulaires sont constitués essentiellement par de grands lymphocytes, rarement atypiques, auxquels se mêlent quelques cellules réticulaires. Les plasmocytes sont rares. Tendance expansive assez nette : envahissement du tissu conjonctivo-adipexueux périglandulaire ». L'anatomo-pathologiste évoque sans l'affirmer une évolution lymphosarcomateuse.

Devant l'âge du malade, l'évolution chronique, le début par épistaxis, l'anémie avec prolifération de type lymphocytoïde, sans leucocytose, la dysglobulinémie et les conséquences biologiques qu'elle entraîne, le diagnostic de maladie de WALDENSTRÖM est évoqué. Une immunoélectrophorèse et une ultracentrifugation sont demandées :

Immunoélectrophorèse (Dr BURTIN) (fig. 26)

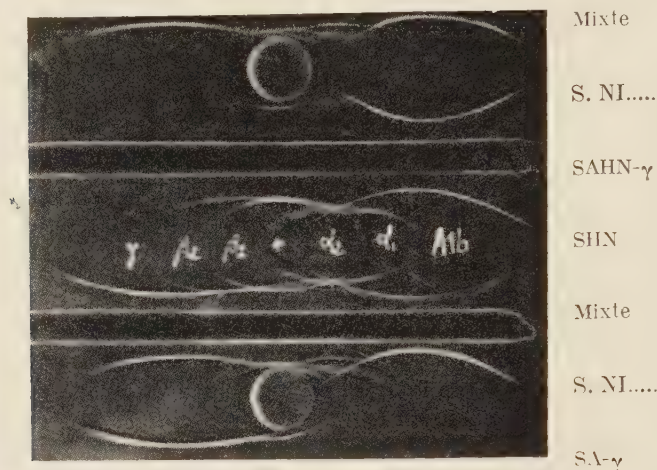


FIG. 26. — Immunoélectrophorèse du sérum (Dr BURTIN) (observation n° 6). Précipitation importante dans le réservoir de départ ou juste en arrière - gamma globulines quantitativement normales. Un aspect avec le S.A.- γ évoque la présence de gamma globulines anormales (pour abréviations cf. p. 62, fig. 11).

— précipitation importante dans le réservoir de départ ou juste en arrière de lui ;

— gamma globulines quantitativement normales. Un aspect avec le sérum antigamma globulines évoque la présence de *gamma globulines anormales* ;

— pas de trait de précipitation de la bêta 2 M globuline ;

— ligne de précipitation de la bêta A globuline très faible ;

— Diminution d'une bêta globuline.

Conclusion : la précipitation massive en gélose a entraîné de nombreuses protéines. Elle est très évocatrice d'une macroglobulinémie.

Ultracentrifugation (Dr WIEDEMANN) (fig. 27)

— Macroglobuline principale : constante de sédimentation : 17,6 S.

— Macroglobuline secondaire : 24 S.

Le malade est alors traité par des transfusions répétées et l'administration de delta-cortisone 40 mg par jour pendant deux jours, 35 mg/2 jours, puis 30 mg jusqu'à sa sortie, le 31 juillet. Il continuera à prendre de la delta-cortisone par la suite à la dose de 20 mg par jour qu'il abandonnera au bout d'un mois environ.

Troisième séjour hospitalier, le 15 octobre 1958, en raison de l'accentuation des œdèmes des membres inférieurs et de l'affai-

blissement général. Le malade est extrêmement asthénique, préca-
chectique. L'examen clinique est absolument superposable aux
précédents en dehors des œdèmes des membres inférieurs.

Le bilan biologique est alors réduit au minimum, à la demande du
malade qui se refuse à toute investigation nouvelle.

Hémogramme :	G. R.	2 700 000						
	G. B.	5 000						
	V. G.	0,90						
	P. N.	76	-	P. B.	0	-	P. E.	3
	L.	14	-	M. M.	0	-	M.	7

Electrophorèse : présence d'une globuline anormale en grande quan-
tité à l'endroit de dépôt du sérum. Baisse relative de l'albumine et des
bétaglobulines.

Le malade est alors traité par des transfusions de sang et l'on
reprend la corticothérapie à doses dégressives.

A sa sortie, le 3 novembre, le malade a meilleur teint et ses œdèmes
ont légèrement régressé. Il doit être surveillé périodiquement.

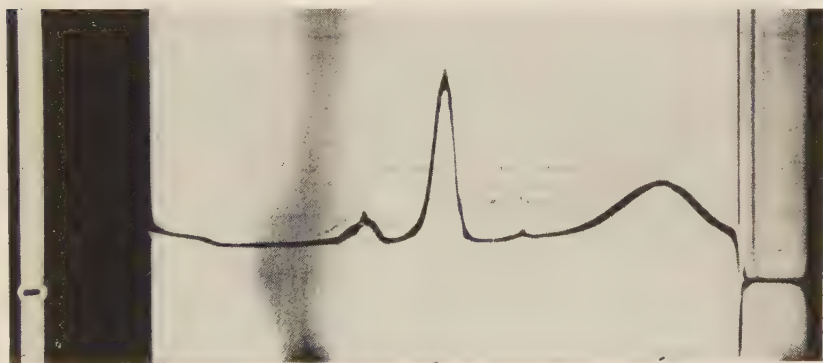


FIG. 27. — Diagramme d'ultracentrifugation (Dr WIEDEMANN) (observation n° 6).

Nous relevons en résumé deux sortes d'éléments :

1°) des éléments classiques :

- l'âge du malade : 72 ans au début de son affection ;
- le début par asthénie, épistaxis, anémie ;
- l'évolution lentement progressive depuis trois ans déjà ;
- le tableau clinique fait en tout et pour tout d'anémie, épistaxis, légère
intumescence des ganglions lymphatiques et par la suite, apparition
d'œdèmes ;
- les éléments biologiques : V. S. très accélérée - perturbation des tests
hépatiques - réaction de Sia + - protides totaux augmentés - électro-
phorèse typique - immunoélectrophorèse probante et ultracentrifuga-
tion ;

2°) des éléments peu courants qui font tout l'intérêt du cas :

- l'atteinte rénale, d'emblée remarquée, et qui persiste tout au long de l'évolution. C'est d'ailleurs sous cet angle que le malade avait été suivi primitivement. Il y a là un fait se rapprochant hautement de l'insuffisance rénale au cours du myélome;
- l'existence de lésions radiologiques osseuses, sous forme d'un aspect cunéiforme de tassement de D 11. En l'absence d'examen anatomo-pathologique, il est difficile d'affirmer une infiltration à ce niveau; mais ce fait est bien probable et ne serait pas discuté s'il s'agissait d'une maladie de KAHLER.

A ce point de vue, cette observation se rapproche du cas rapporté par LAYANI et coll.; elle constitue un argument nosologique sur la valeur duquel nous ne saurions trop insister.

- Certains éléments biologiques sont connus, mais non constants et encore mal expliqués :
 - l'abaissement du taux de cholestérol total et des lipides totaux;
 - le chiffre très bas du fer sérique;
 - Par ailleurs, soulignons l'existence de globulines au niveau du L.C.R., il est regrettable que nous n'ayons pu en disposer suffisamment pour faire une immuno-électrophorèse.
 - L'existence d'œdèmes importants des deux membres inférieurs s'explique, d'une part, par l'insuffisance rénale, d'autre part, par la baisse importante des albumines constatée à l'électrophorèse.
 - Soulignons pour terminer les hésitations de l'interprétation anatomo-pathologique qui évoque sans oser l'affirmer la possibilité d'un sarcome devant une prolifération « lymphoréticulaire » peu atypique, il est vrai.
-

OBSERVATION N° 7

(Obs. publiée avec A. LARCAN in Revue Neurologique)

EHR....., 50 ans, sexe masculin.

I. — HISTOIRE CLINIQUE.

Le malade nous est adressé, le 2 septembre 1958, pour « ictus » avec hémip légie gauche s'étant installée assez brutalement. A l'entrée, le patient est dans un coma vigil. On ne note aucun antécédent particulier, le malade n'était pas spécialement hypertendu ; la famille nous signale seulement une certaine imprégnation éthylique.

L'examen neurologique met en évidence :

- une hémip légie gauche avec atteinte surtout du membre supérieur ;
- une paralysie faciale gauche de type central ;
- les réflexes ostéo-tendineux sont abolis à gauche, faibles à droite ;
- il existe un signe de Babinski gauche ;
- des phénomènes sensitifs subjectifs sont notés : douleurs extrêmement vives spontanément et encore plus à la mobilisation du côté paralysé. Devant l'intensité de ces douleurs, on évoque un syndrome thalamo-cortical ;
- Enfin, le malade est très obnubilé, dans un « coma vigil », cet état paraît persister et même s'intensifier dans les quinze jours suivants, pour ne s'améliorer ensuite que très lentement.

L'examen cardiovasculaire montre une T.A. à 15/10 ; auscultation cardiaque normale. A l'écran, silhouette cardiaque normale. L'E.C.G. révèle une déviation axiale gauche, sans troubles de la repolarisation.

L'examen des autres appareils est sensiblement normal.

En résumé, il semble s'agir d'une banale hémip légie gauche avec état confusionnel se prolongeant peut-être anormalement, survenant chez un sujet âgé de 50 ans, modérément scléreux.

L'évolution est très lente, et le malade ayant présenté une accentuation de son obnubilation, on discute un moment une formation tumorale intracrânienne : l'examen des fonds d'yeux est normal ; un E. E. G. révèle un rythme lent dominant, irrégulier avec quelques delta irrégulières : les altérations sont assez diffuses.

L'évolution se poursuit vers une amélioration progressive, mais lente. Par ailleurs, un certain degré de motricité réapparaît au membre inférieur gauche, en même temps que l'on assiste au passage à la spasticité, avec quelques troubles amyotrophiques.

Somme toute, une telle observation est bien banale et de pratique courante. C'est l'étude des éléments biologiques qui va en révéler l'intérêt.

II. — BILAN BIOLOGIQUE.

Le premier examen qui attira notre attention fut la vitesse de sédimentation considérablement accélérée, nous incitant à compléter le bilan.

- V.S. : 120 mm/1 heure - 135 mm/2 heures - 93,75: vit.moyenne;
- Formoleucogelréaction positive;
- Réaction de Sia positive;
- Tests de floculation : Gros 1,3
Mac Lagan 71
Hanger 20
- Protides totaux : 95 g;
- Electrophorèse sur papier et tracé photométrique : présence d'une globuline atypique à l'endroit de dépôt de la goutte de sérum; présence incontestable de cryoglobulines;
- Immunoélectrophorèse (examen pratiqué par M. le Docteur BURTIN) : aspect tout à fait caractéristique de macroglobulinémie avec augmentation importante de bêta 2 M globuline dont le trait de précipitation décrit une courbe correspondant à une mobilisation lente (fig. 28);

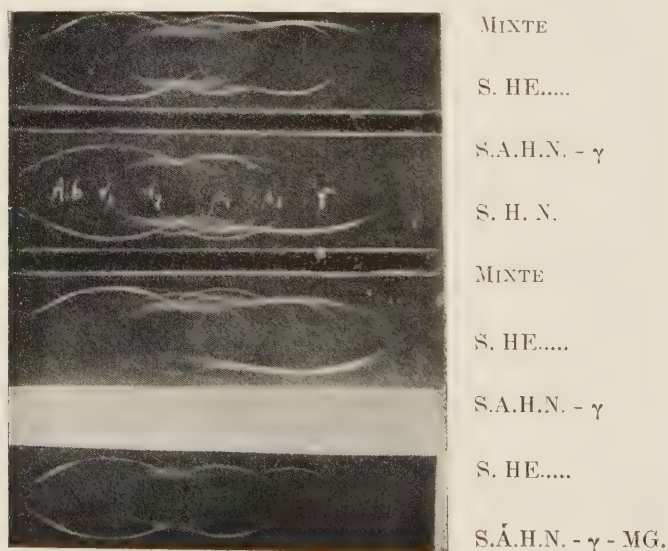


FIG. 28. — Immunoélectrophorèse du sérum (Dr BURTIN) (observation n° 7). Présence d'une bêta-2-globuline, donnant un trait curviligne, que les épaissements montrent être la bêta-2 M-globuline (pour abréviations cf. p. 62, fig. 11).

- Ultracentrifugation (Dr WIEDEMANN) macroglobuline de constante de sédimentation : 16,2 (fig. 29).

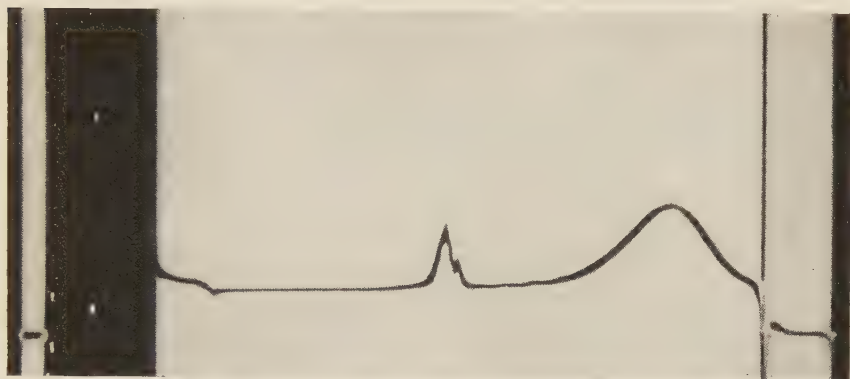


FIG. 29. — Diagramme d'ultracentrifugation (Dr WIEDEMANN) (observation n° 7).

Nous complétons alors notre bilan et poursuivons les investigations :

III. — BILAN HÉMATOLOGIQUE.

- Numération : G. R. 3 460 000 - G. B. 5 000
 P. N. 30 L. 46
 B. 0 MM. 9
 E. 1 M. 13
 Cellule de Turck : 1.

— En cours d'hospitalisation, nous constatons lors d'un examen hématologique une éosinophilie à 23 % qui disparaît en quelques jours ;

— Plaquettes : 600 000

- Myélogramme : série granulopoïétique : 55 % ;
 série érythropoïétique normoblast. : 18 % ;
 lymphocytes : 18 % ;
 Moyens mono : 4 % ;
 Plasmocytes : 4 % ;

— Les étalements sont assez riches dans l'ensemble.

— Temps de Quick : 13" pour un témoin de 12", soit activité prothrombinémique de 70 % de la normale.

— Test de tolérance à l'héparine (1 U) : 13"30 pour un témoin de 10'.

IV. — BILAN RÉNAL.

- Urée : 0,55 à 0,65 ;
 — urines : albumines totales : 1,20 g/litre ;
 débit minute des hématies : 1 000 ;
 débit minute des leucocytes : 1 000 ;

- pas d'albumose de Bence Jones ;
- concentration uréique : 5,52/litre ;
- rapport de Grandpierre perturbé : 1,88 (N = 1) ;
- Electrophorèse : présence d'albumine et de petites quantités de globulines migrant en alpha, bêta et gamma.

V. — PONCTION LOMBAIRE.

Le 8 septembre — 34 cellules, constituées par des lymphocytes.

- albumine : 0,94 ;
- globulines : 0,35 ;
- glucose : 0,78 (benjoin normal).

Le 21 novembre. — 7,6 lymphocytes.

- albumine : 0,30 ;
- pas de globulines ;
- cholestérol total : 1,58 ;
- lipides totaux : 5,43/litre - Lipidogramme : tracé normal ;
- glucidogramme : la fraction globulinique anormale est très fortement P. A. S. + ;
- fer sérique : 30 gamma pour 100 cc ;
- B. W. négatif.

BILAN RADIOLOGIQUE du squelette : très discrète ostéoporose sans plus.

EXAMEN DES FONDS D'YEUX (Professeur CORDIER).

Aspect normal, mais en appliquant l'ophtalmodynamomètre de BAILLART, on note l'apparition d'un « courant granuleux » veineux très net qui gagne rapidement tout l'arbre veineux et aboutit à la fragmentation de la colonne sanguine. Le courant granuleux artériel apparaît également aux environs de la pression artérielle maxima.

L'étude de la circulation conjonctivale au biomicroscope sous l'action du froid, n'a pu être réalisée.

En résumé, nous pouvons porter le diagnostic de « MACROGLOBULINÉMIE DE WALDENSTRÖM » avec cryoglobulinémie, révélée par un accident neurologique.

Nous retrouvons en effet :

- les stigmates hématologiques : anémie modérée, prolifération lymphoplasmocytaire dans la moelle osseuse ;
- les stigmates humoraux avec les troubles majeurs révélés par l'électrophorèse et identifiés par l'immunoélectrophorèse et l'ultracentrifugation ;
- enfin, les troubles secondaires traduisant la labilité du sérum. Insistons à ce point de vue sur le rôle des macromolécules dans la genèse des « faux tests hépatiques » (FAUVERT).

Soulignons par ailleurs quelques particularités de cette observation :

- l'atteinte rénale indiscutable avec globulinurie et albuminurie ;
- l'atteinte hémodynamique oculaire si particulière à cette maladie ;

— l'hyperplaquettose, rare, mais déjà signalée par KAPPELER, pouvant être discutée dans la genèse de l'incident nerveux, en l'absence d'autres troubles majeurs de l'hémostase et de la coagulation ;

— l'association macroglobulinémie et cryoglobulinémie, déjà signalée par MACKAY ;

— l'abaissement très important du fer sérique ;

— enfin, la révélation de la maladie par un épisode neurologique, constitué par une hémiplegie certes, mais accompagné d'un épisode de coma vigil prolongé tout à fait anormal et sur l'intérêt duquel nous avons attiré déjà l'attention.

BIBLIOGRAPHIE

Nous remercions vivement M^{me} KOEST, bibliothécaire de la Faculté de Médecine de Nancy, pour son aide compétente.

- ABRAMS (A.), COHEN (P.), MEYER (O.). — Physical properties of cryoglobulin obtained from lymph nodes and serum of case of lymphosarcoma.
— *J. Biol. Chem.*, 1949, **181**, 237-245.
- ACHENBACH (W.), KANZOW (U.). — Zür hämorrhagischen Diathese bei der Makroglobulinämie Waldenströms.
— Congrès de la Société européenne d'hématologie. 5^e, Freiburg i. Br., 1955. Berlin, Springer, 1956. XXVIII, 921 p.
- AEGREN (G.). — Amino-acid composition of « macroglobulin ».
— *Acta. Soc. Med Upsalien*, 1952, **57**, 223-226.
- ALBEAUX-FERNET (F.), BOLTANSKI (E.), COLAS-BELCOUR (J.), DUVAL (J.), SANDOR (G.), SLIZEWICZ (P.). — La Gamma-euglobuline, entité pathologique.
— *Bull. Acad. Med.*, 1956, **140**, 542-547.
- ANDERSON (B.), SAMUELSON (A.). — Case of hyperglobulinemia with pronounced eye changes and acrocyanosis.
— *Acta. Med. Scand.*, 1944, **107**, 248-260.
- ANDRÉ (R.), DREYFUS (B.), JACOB (S.), LEY (G.). — Sur les formes hémorragiques des myélomes.
— *Revue Hémat.*, 1952, **7**, 296-305.
- ANZI (M.) et coll. — Contributions to findings of Waldenström's macroglobulinemia.
— Policlinico, Sez. Prat. Roma, 1958, **65** (12), 457-461.
- APITZ (K.). — Die Paraproteinosen (über die Störung des Eiweiss Stoffwechsels bei Plasmocytom).
— *Virchows Arch. Path. Anat.*, 1940, **306**, 631-699.

- ASCENZI (A.), FABIANI (F.) et LUCENTINI (L.). — Studio anatomopatologico di un caso di macroglobulinemia di Waldenström.
— *Hæmatologica* (Pavia), 1957, **42**, 153-178.
- AUFDERMAUR (A.) und PULVER (W.). — Zur Makroglobulinemie Waldenström.
— *Ther. Umsch.*, 1957, **14**, 102.
- BAARS (H.), IMHOF (J. W.). — Investigation of serum and urinary protein in 4 patients with Waldenström macroglobulinemie.
— Sixième Congr. Europ. Hémat., Copenhague 1957.
- BAYRD (E. D.), HECK (F. J.). — Multiple myéloma. A review of 83 provencases.
— *J. A. M. A.*, 1947, **133**, 147-157.
- BERGNALLE G. — Makroglobulinemia Waldenström.
— *Nord. Med. Stockholm*, 1957, **58**, 1955-57.
- BERGOT (J.), CHARMOT (G.), RAVISSE (P.), REYNAUD (R.), VARGUES (R.). — Contribution Africaine à l'étude de certaines hypergammaglobulinémies humaines.
— *Bull. Soc. Pathol. Exo.*, 1958, **51**, 125-137.
- BERGOT (J.), CHARMOT (G.), DEPOUX (R.), ORIO (J.), RAVISSE (P.), REYNAUD (P.), VARGUES (R.). — Recherches cliniques sur les gammaglobulines.
— *Path. Biol.*, 1958, **6**, 1883-1901.
- BERNARD (J.), INCEMAN (S.), ZARA (M.), CHRISTOL (D.). — La dysglobulinémie maligne hémorragipare.
— *Rev. Hémat.*, 1952, **7**, 264-295.
- BERNEAUD-KÖTZ (G.), JAHNKE (K.). — Über einen Fall von ungewöhnlicher Dys- und Paraproteinämie mit auf fallenden Augenhintergrund Veränderungen. (Fundus Paraproteinaemicus).
— *Klin. Mbl. Augenheilk.*, 1954, **125**, 160-171.
- BERNEAUD-KÖTZ (G.), NOVER (A.). — Klinische und experimentelle Beobachtungen über die Augenveränderungen bei der Makroglobulinämie Waldenström.
— *Klin. Wschr.*, 1957, **35**, 472.
- BERNEAUD-KÖTZ (G.), KANZOW (U.). — Augenhintergrundveränderungen bei Makroglobulinämie.
— 6^e Congr. Europ. Hémat., Copenhague, 1957.
- BERTHOUD (E.), FALLET (G.), SCHEIDEGGER (J. J.). — Le purpura hyperglobulinémique de Waldenström.
— *Sem. Hôp. Paris*, 1956, **32**, 2135-2141.
- BIANCHI (V.), GIAMPALMO (A.), MARMOT (A.). — Contributio alla conoscenza della jelificazione plasmatica « afrigore » e della plasmocitosi aleucemica con emogelificazione (gelplasmocitomasi).
— *Minerva Med.*, 1951, **40**, 101.

- BICHEL (J.), BING (J.), HARBOE (N.). — Another case of hyperglobulinemia and affection of central nervous system.
— *Acta. Med. Scand.*, 1950, **138**, 1-14.
- BING (J.). — Further investigations on hyperglobulinemia (is serum globulin formed from plasma cells and reticuloendothelial cells ?).
— *Acta. Med. Scand.*, 1940, **103**, 565-583.
- BING (J.). — Further investigations on hyperglobulinemia (occurrence and degree of hyperglobulinemia in various diseases. Ratio between hyperglobulinemia, hyperproteinemia and hypoalbuminemia. Formolgel réaction).
— *Acta. Med. Scand.*, 1940, **103**, 547-564.
- BING (J.), NÉEL (A. V.). — Two cases of hyperglobulinemia with affection of central nervous system on toxi-infectious basis (myélitis, polyradiculitis, spinal fluid changes).
— *Acta. Med. Scand.*, 1936, **88**, 492-506.
- BING (J.), FOG (M.), NÉEL (A. V.). — Reports of third cases of hyperglobulinemia with affection of central nervous system (radiculomeningomyelo-encephalitis) on toxi infectious basis, and some remarks on differential diagnosis.
— *Acta. Med. Scand.*, 1937, **91**, 409-427.
- BING (J.) and PLUM (P.). — Serum proteins in leucopenia. (Contribution on question about place of formation of serum proteins).
— *Acta. Med. Scand.*, 1937, **92**, 415-428.
- BISERTE (G.). — A propos des dysglobulinémies.
— *Cancérologie*, 1955, **2**, 153-162.
- BISERTE (G.), BURTIN (P.), MONTREUIL (J.), HOLLEMAN (J.), DAUTREVAUX (M.). — Etude biologique d'un cas de macroglobulinémie au cours d'un syndrome de Waldenström.
— *Lille Méd.*, 1958, **3**, 37-44.
- BLOCH (M. S.), PRASAD (A.), ANASTASI (A.). — Serum protein changes in Waldenström's macroglobulinemia during penicillamine administration.
— *J. Lab. Clin. Med.*, 1958, **52**, 793-794.
- BLUEFFARD (S. M.). — Manifestations cutanées du myélome multiple.
— *Arch. Derm. Syph.* (Chicago), 1955, **72**, 506-522.
- BOHM (P.) et coll. — Clinical aspects of macroglobulinemia of Waldenström.
— *Deutsch. Arch. Klin. Med.*, Munich, 1957, **204** (4), 430-447.
- BOROVICZENY K. G. (von) et coll. — Two clinical pictures : macroglobulinemia Waldenström and purpura hyperglobulinemia (Waldenström).
— *Medizinische*, Stuttgart, **4** (4), 1958, 161-164.
- BOTTLAENDER (G. M.). — Les dysglobulinémies hémorragipares. A propos d'un cas de Macroglobulinémie de Waldenström.
— Thèse Med., Strasbourg, 1955, n° 61.

- BOUDIN (G.), BARBIZET (J.)^{*} et DALLOZ (J. C.). — Cryoglobulinémie et lymphoréticulosarcome.
— *Pr. Méd.*, 1959, **67**, 594-597.
- BOUSSER (J.), BOIVIN (P.). — Macroglobulinémie de Waldenström. A propos de deux nouvelles observations.
— *Rev. Hémat.*, 1957, **12**, 100-115.
- BOUSSER (J.), VERNANT (P.). — Les maladies de Kahler sans manifestations osseuses cliniques.
— *Sang*, 1950, **21**, 28-37.
- BOUSSER (J.), VERNANT (P.), POISSON (J.). — Les néphropathies du myélome multiple.
— *Sang*, 1950, **21**, 50-62.
- BRAUNSTEINER (H.), FALKNER (R.), NEUMAYER (A.), PAKESCH (F.). — Makromolekuläre Kryoglobulinämie.
— *Klin. Wschr.*, 1954, **82**, 722-726.
- BRAUNSTEINER (H.). — Quelques applications de la microscopie électronique en pratique de cytologie clinique.
— *Path. Biol.*, 1958, **6**, 665-676.
- BRAUNSTEINER (H.), OSWALD (E.), PAKESCH (F.), REIMER (E.). — Lymphoreticulososen mit Makroglobulinämie.
— *Wien. Z. Inn. Med.*, 1956, **37**, 349-358.
- BRUCHER (H.). — Untersuchungen zur morphologie der Makroglobulinämie Waldenström.
— *Dtsch. Arch. Klin. Med.*, 1956, **203**, 414-422.
- BRUCKNER (I.) et coll. — Leukemic reticulosis with unusual blood protein picture.
— *Med. Int. Bucar., Bucarest*, 1957, **9** (6), 906-915.
- BUHLMANN (A.). — Zum Krankheitsbild und zur differential Diagnose der Makroglobulinämie Waldenström.
— *Schweiz. Med. Wschr.*, 1952, **82**, 1107-1108.
- BURKMANN (I.), SANDKUHLER (S.), SCHREIER (K.). — Über den Gehalt von Makroglobulinen an essentiellen Aminosäuren.
— *Arztl. Forsch.*, 1956, **10**, 525.
- BURTIN (J.). — Les macroglobulinémies. A propos d'un cas de maladie de Waldenström.
— *Rev. Méd.-Chir. Mal. Foie.*, 1957, **32**, 11-18.
- BURTIN (J.), HARTMANN (L.), FAUVERT (R.), GRABAR (P.). — Etude sur les protéines du myélome. Etude critique des techniques d'identification de la protéine de B.J. et de leur valeur diagnostique.
— *Rev. Franç. Et. Clin. Biol.*, 1956, **1**, 17-28.
- BURTIN (P.), HARTMANN (L.), HEREMANS (J.), SCHEIDEGGER (J. J.), WESTENDORF-BOERMA (F.), WIEME (R.), WUNDERLY (Ch.), FAUVERT (R.), GRABAR (P.). — Etudes immunochimiques et immunoélectrophorétique des macroglobulinémies.
— *Rev. Franç. Et. Clin. Biol.*, 1957, **2**, 161-177.

- CAGIANUT (B.), HOFMAN-EGG (L.). — Uber Augenhintergrundsveränderungen bei Makroglobulinämie.
— *Graefe's Arch. Ophthal.*, 1953, **153**, 891-406.
- CAGIANUT (B.). — Le syndrome oculaire de la macroglobulinémie (syndrome de Waldenström).
— *Ann. Oculist.*, 1958, **191**, 579-591.
- CANDAELE N. et coll. — Stenosis of the small intestine with macroglobulinemia.
— *Belg. Eschr. Genesek., Louvain*, 1958, **14** (1), 44-48.
- CATTAN (R.), CARASSO (R.), VESIN (P.), BURTIN (P.). — Les cirrhoses avec hyperprotidémie d'étiologie inconnue. Leurs rapports avec les dysprotéinémies de Waldenström.
— *Rev. Int. Hépat.*, 1957, **1**, 33-58.
- CATTAN (R.), VESIN (P.), BODIN (M.). — Cirrhoses dysprotéinémiques d'origine inconnue chez la femme.
— *Bul. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1957, **73**, 608-613.
- CATTAN (R.), VESIN (P.), BONNET (J. L.) et HIVET (M.). — Macroglobulinémie de Waldenström et ulcère gastrique.
— *Pr. Med.*, 1959, **67**, 1068-1071.
- CHARMOT (G.), BASCOULERGUE (P.), BERGOT (J.), REYNAUD (P.). — A propos d'un cas de macroglobulinémie. Considération sur la dysglobulinémie chez l'Africain.
— *Soc. Pathol. Exotique*, séance 9-10-1957 in *Sem. Hôp. Paris*, 1958, **2**, 107.
- CHARMOT (G.). — Les macroglobulinémies.
— *Marseille Méd.*, 1959, **96**, 125-142.
- CHARMOT (G.), DEMARCHI (J.), REYNAUD (R.), RAVISSE (P.) et VARGUES (P.). — Un nouvel aspect des splénomégalias en Afrique Noire : le syndrome splénomégalie avec macroglobulinémie.
— *Presse Médicale*, janvier 1959, n° 1.
- CHARMOT (G.), SANDOR (G.) et VARGUES (P.). — Recherche de macroglobulinémie dans onze cas de dysprotéinémie observés en A. E. F.
— *Ac. de Méd.*, juillet 1958.
- CHARVILLAT (L.). — Contribution à l'étude biochimique du myélome multiple et des dysprotéinémies malignes.
— Thèse Méd., Lyon, 1955.
- CHATAGNON (C. et P.). — Syndrome de Waldenström. Importance étiologique de l'insuffisance hépatique et du facteur génétique.
— *Ann. Biol. Clin.*, 1957, **15**, 732-740.
- CLEVE (H.), SCHWICK (G.). — Immunoélektrophoretische Serumanalyse bei der Makroglobulinämie Waldenström.
— *Z. Naturforsch.*, 1957, **12 b**, 375.
- CORDONNIS (A.). — Les formes cliniques de la myélomatose multiple.
— *Sang.*, 1949, **20**, 236-251.

- COSTE (F.), DELBARRE (F.). — Les pneumopathies des Myélomes.
— *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1955.
- CREYSSSEL (R.), CROIZAT (P.) et coll. — Contribution à l'étude biochimique du myélome multiple et des dysprotéinémies.
— *Rev. Lyon. Méd.*, 1954, **4**, 129-150.
- CREYSSSEL (R.), MOREL (P.), CROIZAT (P.). — Une hémopathie maligne complexe avec dysprotéinémie.
— *Sang*, 1955, **26**, 392-400.
- CREYSSSEL (R.), CHARVILLAT (L.), MOREL (P.), MATRAY (F.), DEMENDES, CROIZAT (P.). — Contribution à l'étude biochimique du myélome multiple et des dysprotéinémies malignes.
— *Rev. Lyon. Méd.*, 1956, **5**, 129-171.
- CREYSSSEL (R.), FINE (J. M.), MOREL (P.). — Dysprotéinémies à caractères biochimiques atypiques.
— *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1958, **74**, 895-901.
- CREYSSSEL (R.), FINE (J. M.). — Application de l'électrophorèse en gel d'amidon à l'étude des anomalies sériques du myélome multiple et de la macroglobulinémie.
— *Rev. Franc. d'Et. Clin. et Biol.*, novembre 1958, VIII, 9, 948-986.
- CREYSSSEL (R.), MOREL (P.), FAYOLLE (J.), CARRAZ (M.), COULON (P.). — Contribution à l'étude de la macroglobulinémie de Waldenström. (A propos de huit observations).
— *Path. Biol.*, 1957, **5**, 2060-2075.
- DALGAARD (E. B.). — A case of hyper and macroglobulinemia accompanied by atypical lymphatic hyperplasia.
— *Acta. Path. Microbiol. Scand.*, 1950, **27**, 506-518.
- DANIS (P.), BRAUMAN (J.), COPPEZ (P.). — Les lésions du fond d'œil au cours de certaines hyperprotéinémies (myélomes à cryoglobuline, macroglobulinémie).
— *Acta. Ophthal.*, 1955, **33**, 33-52.
- DEGOS (R.). — Amyloïdose systématisée.
— *Ann. Derm. Syph.*, 1956, **83**, 361-368.
- DEGOS (R.), GARNIER (G.), DELORT (J.), CIVATTE (J.), AUZEPY (Ph.). — Amyloïdose systématisée avec plasmocyte médullaire — Myosite amyloïde.
— *Bull. Soc. Franç. Derm. Syph.*, 1958, **8**, 240-242.
- DELBARRE (F.). — Le rein Kahlérien.
— *J. Méd. Chir. Prat.*, 1956, **127**, 1789-1793.
- DERRIEN (Y.). — Pluralité des gammaglobulines sériques.
— *C. R. Soc. Biol.*, 1952, **146**, 284.
- DEUTCH (M. F.), MORTON (J. J.). — Dissociation of human serum macroglobulin.
— *Science*, 1957, **125**, 6000-6001.

- DI GUGLIELMO (R.), RUGGIERI (P.). — La malattia di Waldenström (reticulosi linfoide disprotidemica).
— *XIV^e Congr. Soc. Ital. Ematol.*, Rome, 1956.
- DI GUGLIELMO (R.), SALVINI (L.). — Due casi di tipica « macroglobulinemia di Waldenström ».
— *Progr. Med.*, 1954, **10**, 260-265.
- DI GUGLIELMO (R.), ANTONINI (F.M.). — Contribution à la connaissance de la macroglobulinémie de Waldenström.
— *Sang.*, 1955, **26**, 249-265.
- DI GUGLIELMO (R.), RUGGIERI (P.), MARCHI (M.). — La tecnica della diffusione in agar applicata allo studio immunologica della macroglobulinemia di Waldenström.
— *Atti XIII^e Congresso Nazionale della Società Italiana di Ematologia*, 1955.
- DI GUGLIELMO (R.). — La macroglobulinemia di Waldenström.
— *Settim. Med.*, 1954, **52**, 1-3.
- DOLAUNAY (A.), HÉNON (M.), BAZIN (J.), PELLETIER (M.). — La properdine et son importance en immunologie.
— *Presse Méd.*, 1956, **64**, 65-67 (n° 4).
- DONDERS (P.), IMHOF (J.W.), BAARS (M.). — Ophthalmological phenomena in Waldenström disease with cryoglobulinemia.
— *Ophthalmologica*, 1958, **135**, 324-326.
- DOUMER (Ed.), BELBENOIT (Cl.), PAUCHANT (H.). — Syndrome de Waldenström. Etude clinique.
— *Lille Méd.*, 1958, **3**, 32-37.
- DROSTE (R.). — Histiomonocytic reticulosis with macroglobulinemia and bone destruction.
— *Medizinische Stuttgart*, 1958, **19**, 792-794.
- DROSTE (R.). — Lésions osseuses du crâne dans l'hyperglobulinémie.
— *Klin. Wschr.*, 1958, **36**, 908-908.
- DUPERRAT (B.), CHASSIGNEUX (J.), SALCZER (R.). — Végétations cornées sous unguéales révélatrices d'un myélome plasmocytaire multiple.
— *Bull. Soc. Franç. Derm. Syph.*, 1955.
- DURET (R.). — Myélome à cryoglobuline spontanément cristallisable.
— *Acta. Clin. Belg.*, 1956, **11**, 518-539.
- DURET (R.L.). — La macroglobulinémie et ses rapports avec la myéломatose.
— *Acta. Clin. Belg.*, 1956, **11**, 540-554.
- ERDSTEIN (S.) et coll. — Macroglobulinemia.
— *Rev. As. Med. Argent*, Buenos-Aires, 1957, **71** (4), 96-98.
- ERIKSEN (N.). — Sérum macroglobulin levels in relation to age, sex, and disease.
— *J. Lab. Clin. Med.*, 1958, **51**, 521-529.

- ESSER (H.), SCHWENGLER (F. E.). — Über Serumeiweissveränderung beim retikulo-endothéliosen.
— *Dtsch. Med. Wschr.*, 1949, **44**, 1323-1325.
- ESSER (H.), SCHWENGLER (F. E.). — Sjogrensches Syndrom und reaktive reticulose.
— *Artzl. Forsch.*, 1951, **5**, 313-318.
- EVEN (R.), VIBERT (J.), OURY (M.). — Leucémie lymphoïde et Cancer du poumon.
— *J. Franç. Méd. Chir. Thor.*, 1950, **4**, 402-404.
- EVENS (A.). — Dysproteinemia with anemia and bone marrow lymphocytosis a clinical cytological and electrophoretic study.
— *VI^e Congrès Europ. Hémat., Copenhagen*, 1957.
- FABIANI (F.), LUCENTINI (L.). — Malattia emorragiche iper desglobulinemiebe ; la forme emorragiche dei plasmocitomi ; la macroglobulinemia di Waldenström.
— *Policlinico*, 1955, **62**, 549-562.
- FABIANI (F.), LUCENTINI (L.). — Malattie emorragiche iper desglobulinemiebe ; la porpora iper globulinemia.
— *Policlinico*, 1955, **62**, 621-626.
- FABIANI (F.), LUCENTINI (L.), MARINONI (G. F.). — Su un caso di macroglobulinemia di Waldenström a sintomatologia emorragica esclusivamente purpurica.
— *Policlinico*, 1955, **62**, 1257-1268.
- FANKHAUSER (S.), ARNOLD (E.), SCHAUB (F.), LAPP (R.). — Hämolytisches syndrom und makroglobulinämie Waldenström.
— *Helv. Med. Acta.*, 1956, **23**, 645-648.
- FAYOLLE (J.). — Les plasmocytoses malignes dermatropes.
— *Thèse Lyon*, 1957, n° 35.
- FEIEREIS (H.), SEHNERT (H. E.). — Seltene Form einer Paraproteinoase.
— *Klin. Wschr.*, 1954, **32**, 998.
- FERRIMAN (D. G.), ANDERSON (A. G.). — Macroglobulinemia of Waldenström.
— *Brit. Med. J.*, 1956, **2**, 402-403.
- FIERE (H.). — Contribution à l'étude de la macroglobulinémie de Waldenström. (A propos de huit observations).
— *Thèse Méd., Lyon*, 1957.
- FIEHRER (A.). — Le purpura de Waldenström.
— *J. Méd. Chir. Prat.*, 1956, **127**, 1647-1650.
- FIESCHI et coll. — Macroglobulinemia : clinical and pathogenetic characteristics of the initial symptoms and serological data on condition of resistance to infection in relation to the protein changes.
— *Haematologica Pavia.*, 41 (suppl.), 1956, 1045-1062.

- FILITTI-WURMSER (S.), HUGON (M. P.) et HARTMANN (L.). — Identification immunoélectrophorétique des constituants lourds du sérum normal.
— *Rev. Franç. d'Et. Clin. et Biol.*, Déc. 1958, III, **10**, 1080-1082.
- FINE (J. M.), CREYSEL (R.) et MOREL (P.). — L'apport de l'électrophorèse en gel d'amidon à l'étude des constituants protéiques sériques au cours des dysprotéinémies.
— *Sang*, 1959, **14**, 71-90.
- GARCIN (R.), LEWIN (J.). — Protéines anormales du sérum et du L. C. R. dans un cas de macroglobulinémie. Répercussion sur la réaction du benjoin colloïdal.
— *C. R. Soc. Biol.* (à paraître).
- GARCIN (R.), MALLARME (K.), HARTMANN (L.), RONDOT (P.). — Cryoglobulinémie et névrite multiple des membres inférieurs.
— *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1957, **73**, 835-843.
- GARCIN (R.), MALLARME (J.), RONDOT (P.). — Forme névritique de la macroglobulinémie de Waldenström.
— *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1958, **74**, 562-573.
- GARD (S.), HELLER (L.), MALMROS (H.). — Election microscopy of euglobulin from a case of hyperglobulinemia.
— *Proc. Soc. Exp. Biol.* (N. Y.), 1952, **79**, 328.
- GAUTHIER (A.), MAURICE (P. A.). — Purpura hyperglobulinémique de Waldenström et maladie de Besnier-Boeck-Schaumann.
— *Schweiz. Med. Wschr.*, 1953, **83**, 1110-1114.
- GIROGUY (M.). — A propos d'un cas de macroglobulinémie de Waldenström. (Contribution à l'étude des épanchements séreux des hémopathies).
— *Thèse Méd.*, Paris, 1958, n° 398.
- GLENCHUR (M.), ZINNEBMAN (H. P.), BRIGGS (D. R.). — Macroglobulinaemia report of two cases.
— *Ann. Internal. Méd.*, 1958, **48**, 1055-1609.
- GOLDEK (H.) et coll. — Lympho-réticulosis makroglobulinaemia.
— *Aerztl. Wschr.*, Berlin, 1958, **13** (3), 63-65.
- GRABAR (P.), FAUVERT (R.), BURTIN (P.), HARTMANN (L.): — Etudes sur les protéines du myélome. Analyse immunoélectrophorétique des sérums de trente malades.
— *Rev. Franç. Et. Clin. Biol.*, 1956, **1**, 175-186.
- GRABAR (P.), WILLIAMS (C. A.). — Méthode permettant l'étude conjuguée des propriétés électrophorétiques et immunochimiques d'un mélange de protéines.
— *Biochim. Biophys. Acta*, 1953, **10**, 193-194.
- GRABAR (P.), WILLIAMS (C. A.). — Méthode immunoélectrophorétique d'analyse de mélanges de substances antigéniques.
— *Biochim. Biophys. Acta.*, 1955, **17**, 67-74.

- GRAS (J.). — Study of serum and macroglobulin, isolated in a case of Waldenström's macroglobulinemia.
— *Rev. Espan. Fisiol.*, Barcelone, 1957, **13** (4), 275-284.
- GRUMER (H.), GRUNZE (E.), HORNER (H.). — UV Spektrophotometrie von Makroglobulinen.
— *Klin. Wschr.*, 1955, **33**, 588-589.
- GRUMER (H. D.), KLAUS (D.). — Beitrag zur makroglobulinämie Waldenström.
— *Ziges. Inn. Med.*, 1955, **10**, 491-495.
- GUICHARD (A.), CREYSSSEL (R.), MEGARD (M.), COMBEY (P.). — Plasmocytose aleucémique décalcifiante à forme médullaire pseudo-ostéomalacique avec hyperglobulinémie.
— *Lyon Méd.*, 1956, **196**, 453-457.
- HAAS (W.), HOFMANN (H.), TEICHMANN (W.). — Zur nosologie der Makroglobulinämie Waldenström.
— *Z. Klin. Med.*, 1956, **154**, 252-273.
- HAMPTON (J. W.). — Macroglobulinémie de Waldenström. Etude clinique et pathologique d'un cas ressemblant à un myélome multiple.
— *New. Engl. J. Méd.*, 1958, **258**, 1293-1296.
- HABICH (H.). — Zur Antigenanalyse der Paraprotéine bei Makroglobulinämien.
— *Schweiz. Med. Wschr.*, 1953, **83**, 1252-1256.
- HABICH (H.), HÄSSIG (A.). — Essai d'analyse antigénique des paraprotides dans la macroglobulinémie de Waldenström.
— *Von Sanguinis*, 1953, **3**, 88-101.
- HAGEN (H.). — Zur differentialdiagnose des Makroglobulinämie Waldenström.
— *Arstl. Forsch.*, 1955, **9**, 547.
- HANLON (D. G.), BAYRD (E. D.), KEARNS (T. P.). — Macroglobulinaemia. Report of four cases.
— *J. A. M. A.*, 1958, **167**, 1817-1821.
- HARDERS (H.). — La macroglobulinémie de Waldenström.
— *Dtsch. Med. Wschr.*, 1957, **82**, 71-73.
- HARTMANN (F.). — Demonstration einer Makroglobulinämie Waldenström.
— *Dtsch. Med. Wschr.*, 1951, **76**, 318.
- HARTMANN (L.), BOIVIN (P.), FAUVERT R.). — Macroglobulines et macroglobulinémies.
— *Exposés annuels de Biochimie Médicale*, 1957, **19**, 13-43.
- HARVIER (P.), TURIAT (J.), DELBARRE (F.). — Purpura hémorragique syndrome de Raynaud et cryoprotéinémie.
— *Presse Méd.*, 1953, **61**, 1549-1551.
- HECKE (V. F.). — Ziekte von Waldenström, Thrombose van de venæ centrales retinae en maaglous.
— *Belg. T. Geneesk.*, 1954, **10**, 26.

- HÄSSIG et coll. — Makroglobulinämie Waldenström.
— *Basel, B. Schwabe*, 1958, 183 p.
- HEILMEYER (L.). — Handbuch der inneren Medizin. 4 Aufl. Bd. 2.
— *Berlin, Springer*, 1951.
- HEILMEYER (L.), BEGEMANN (H.). — Klinische Beobachtungen bei Störungen der Zusammensetzung der Bluteiweiskörper.
— *Med. Monatsschr.*, 1950, **4**, 260-265.
- HEREMANS (J.). — Méthodes immunoélectrophorétiques pour le diagnostic des myélomes et des macroglobulinémies.
— *Soc. Belge Biol. Clin.*, 22 novembre 1958, in *An. Path. Biol.*, 1959, **7**, 467.
- HILL (R. M.), DUNLOP (S. G.), MULLIGAN (R. M.). — A cryoglobulin présent in high concentration in the plasma of multiple myeloma.
— *J. Lab. Clin. Med.*, 1949, **34**, 1057-1065.
- HORNER (H.). — Makroglobulinämie Waldenström mit osteolytische Herden.
— *Klin. Wschr.*, 1955, **33**, 1110.
- HORSTER (J. A.). — Purpura hyperglobulinämica (Morphologische Besonderheiten und pathogenetische Untersuchungen).
— *Acta. Hämat.*, 1950, **4**, 201-210.
- HULE (V.), WIEDEMANN (D.). — Über einen Fall von Makroglobulinämie Waldenström.
— *Folia Haemat.*, 1954, **72**, 374-382.
- IMHOF (J. W.), VERLOOP (M. C.), BAARS (H.). — Clinical and hematological investigations in four cases of Waldenströms macroglobulinemia.
— *VI^e Congr. Europ. Hémat.*, Copenhagen, 1957.
- ISLIKER (H.). — Zur chemie der Makroglobuline.
— *Helv. Med. Acta.*, 1958, **25**, 41-53.
- JAHNKE (K.), SCHOLTAN (W.). — Klinische Ultrazentrifugen Untersuchungen II Mitteilung : pathologische Veränderung im serum ultrazentrifugen Diagram.
— *Z. Ges. Expr. Med.*, 1953, **122**, 39.
- JAHNKE (K.), SCHOLTAN (W.). — Ergebnisse klinischer ultracentrifugen Untersuchungen.
— *Dtsch. Med. Wschr.*, 1954, **79**, 673-676.
- JAHNKE (K.), SCHOLTAN (W.). — Atypische Makroglobulinämien.
— *Verh. Dtsch. Ges. inn Med.*, 1955, **61**, 312.
- JAHNKE (K.), SCHOLTAN (W.), HEINZLER (F.). — Die Viskosität von Seren und isolierten serum proteinen bei Makroglobulinämien und anderen Dys und Paraproteinämien.
— *Helv. Med. Acta.*, 1958, **25**, 2-24.
- JAHNKE (K.), KANZOW (V.), SCHOLTAN (W.). — Zur Diagnose und Differentialdiagnose der Makroglobulinämie Waldenström.
— *Arztl. Wschr.*, 1956, **11**, 25.

- JIM (A. T. S.), STEINKAMP (R. C.). — Macroglobulinemia and its relationship to other paraproteins.
— *J. Lab. Clin. Med.*, 1956, **47**, 540.
- JIRGENSONS (B.), COOPER (J. A.). — Abnormal globulins in some neoplastic diseases.
— *Clin. Chim. Acta.*, 1956, **1**, 16.
- JUSTIN-BESANÇON (L.), PEQUIGNOT (H.), GIROGUY (H.), BARILLON (A.). — La macroglobulinémie primitive et les épanchements séreux des hémopathies.
— *Sem. Hôp. Paris*, 1958, **35**, 159-177.
- KANZOW (U.). — Die Makroglobulinämie Waldenström.
— *Klin. Wschr.*, 1954, **32**, 154-159.
- KANZOW (U.). — Die nosologische Stellung der Makroglobulinämie Waldenström.
— *V^e Congr. Europ. Hématol.*, Freiburg i. Br., 1955.
- KANZOW (U.), SCHOLTAN (W.), MUTING (A.). — Serologische Differenzierung von Makroglobulinämien.
— *Klin. Wschr.*, 1955, **33**, 1043-1046.
- KANZOW (U.), OETTGEN (H. F.). — Beitrag zur morphologie der Makroglobulinämie Waldenström.
— *Acta. Haemat.*, 1956, **15**, 323.
- KANZOW (U.). — Untersuchungen über Serumlipoide bei Paraproteinämien.
— *VI^e Congr. Europ. Hématol.*, Copenhague, 1957.
- KAPPELER (R.), KREBS (A.), RIVA (G.). — Macroglobulinémie de Waldenström.
— *Schweiz. Méd. Wschr.*, 1957, **87**, 1246.
- KAPPELER (R.), KREBS (A.), RIVA (G.). — Klinik der Makroglobulinämie Waldenström.
— *Helv. Méd. Acta.*, 1958, **25**, 54-101.
- KERWICK (R. A.). — Serums proteins in multiple myelomatosis.
— *Biochem. J.*, 1940, **34**, 1248-1257.
- KOCH (F.), SCHLAGETTER (K.), SCHULTZE (H. E.), SCHWICK (G.). — Symptomatische Makroglobulinämie bei Lues connata.
— *Z. Kinderheilk.*, 1956, **78**, 283.
- KORNGOLD (L.), LIPARI (R.). — Multiple myeloma proteines. Immunological studies.
— *Cancer (Philad.)*, 1956, **9**, 183-192.
- KORNGOLD (L.). — Antigenic relationship of gammaglobulins, cryoglobulins and macrocryoglobulin.
— *Fed. Proc.*, 1957, **15**, 597.
- KORSTEN (H. B.), BERNEAUD-KOTZ (G.). — Ein frühes Stadium des Fundus paraproteinaemicus bei einem Fall von Makroglobulinämie.
— *Klin. Hbl. Augenheilk.*, 1956, **128**, 679.

- KOVACS-JUNG (A.). — Etude par ultracentrifugation de macroglobulines sériques.
— *C.R. Ac. Sc.*, 246 (26), 30 juin 1958, 3690.
- KRATOCHVIL (C. H.), DEUTSCH (H. F.). — A cristalline macroglobulin from human serum.
— *J. Biol. Chem.*, 1956, **222**, 31.
- LANDSHEERE (B.), WIEME (J.). — Ein nieuw gefal van macroglobulinemi van Waldenström.
— *Belg. T. Geneesk.*, 1956, **12**, 722.
- LANGHOFF (H.), BRAUN (G.), MATZKOWSKI (M.). — Livedo reticularis durch Kältegeleierung des Blutes bei y Plasmocytom.
— *Arch. Klin. Exp. Derm.*, 1957, **204**, 343-350.
- LAURELL (C. B.), LAURELL (H.), WALDENSTRÖM (J.). — Glycoproteins in serum from patients with multiple myeloma, macroglobulinemia and related conditions.
— *Amer. J. Med.*, 1957, **22**, 24-36.
- LAURIN (J. G.), BEAUREGARD (J. M.), PROVOST (G.). — Purpura hyperglobulinémique de Waldenström (comportant la présence de macroglobulines).
— *Union Méd. Canada*, 1957, **86**, 174-179.
- LAYANI (F.), ASCHKENASY (A.), BENGUI (A.). — Macroglobulinémie avec lésions du squelette.
— *Presse Méd.*, 1955, **3**, 44-16.
- LEBON (J.), MESSERSCHMITT (J.), AMOYAL (J.). — Manifestations cliniques initiales du myélome multiple.
— *Presse Méd.*, 1956, **64**, 587-588.
- M^e LEHMANN (C.). — Les néphropathies du myélome multiple.
— *Thèse Méd.*, Lyon, 1949, **50**, n° 52.
- LELBACH (W. K.). — Ein Beitrag zur morphologie der Makroglobulinämie Waldenström.
— *Z. Path.*, 1957, **68**, 440.
- LENZI (F.), ANTONACI (Bl.), MACAGNINO (G.). — Rapports entre la V.S. et l'aspect électrophorétique des protéines du sérum.
— *Acta. Clin. Belg.*, 1956, **6**, 504-517.
- LENNERT (K.). — Die Pathologie der Makroglobulinämie Waldenström.
— *Frankfurt. Z. Path.*, 1955, **66**, 201.
- LENER (A. B.), BREENBERG (G. R.). — A homomolecular serum protein with anomalous solubilitis.
— *J. Biol. Chem.*, 1946, **162**, 429-439.
- LENER (A. B.), WATSON (C. J.). — Studies of the cryoglobulins. I. Unusual purpura associated with the presence of a high concentration of cryoglobulins. II ; The spontaneous precipitation of proteins from serum at 5° C in various disease states.
— *Amer. J. Med. Sci.*, 1947, **214**, 410-415.

- LEVRAT, CREYSSEL (R.), MOREL (P.), THIVOLLET (J.), COSTAL. — Un cas de macroglobulinémie de Waldenström.
— *Lyon, Méd.*, 1957, **89**, 3-8.
- LOHR (K.). — Über zwei Fälle von makroglobulinämie Waldenström.
— *Arztl. Wschr.*, 1955, **10**, 561.
- LOEFFLER (W.), WUHRMANN (F.), WUNDERLY (C.). — Les hyperprotéinémies. Méthodes d'investigations et signification clinique.
— *Congr. Franç. Méd.*, 1949, **27**, 91-114.
- DI LOLLO (F.). — Contributo allo studio della macroglobulinemia di Waldenström.
— *Settimana Med.*, 1955, **43**, 20.
- LONG (L. A.), RIOPELLE (J. L.), FRANCOEUR (M.), PARE (A.), POIRIER (P.), BEORGESCO (M.), COLPRON (G.). — Macroglobulinaemia. Effect of macroglobulins on prothrombin conversion accelerators.
— *Canad. Med. Ass. J.*, 1955, **73**, 726-733.
- LUSCHER (E.), LABHART (A.). — Blutgerinnungsstörungen durch betagamma Globuline. Zur Kenntnis der Gerinnungsstörungen durch Körpereigene Antikoagulantien.
— *Schweiz. Med. Wschr.*, 1949, **79**, 598-604.
- LUSCHER (E.), LABHART (A.), UEHLINGER (E.). — Blutgerinnungsstörungen durch Körpereigene Antikoagulantien bei Hyperglobulinämie.
— *Helv. Med. Acta.*, 1949, **16**, 283-286.
- MC FARLANE (A. S.), DOVEY (A.), STACH (H. G. B.), PAPASLAMATES (S. C.). — An Unusual case of hyperglobulinemia.
— *J. Path. Bact.*, 1952, **64**, 335-342.
- MACKAY (I. R.), ERIKSEN (N.), MOTULSKI (A. G.), VOLWILER. — Cryo and macroglobulinaemia. Electrophoretic, ultracentrifugal and clinical studies.
— *Amer. J. Med.*, 1956, **20**, 564-587.
- MACKAY (I. R.), TAFT (L. I.), WOODS (E. F.). — Clinical Features and pathogenesis of macroglobulinemia.
— *Brit. Med. J.*, 1957, **4**, 561-563.
- MACLAGAN (N. F.), MARTIN (N. H.), LUNNON (J. B.). — Mechanism and interrelationships of flocculation.
— *J. Clin. Path.*, 1952, **5**, 1-9.
- MALLARME (J.), FAUVERT (R.), HARTMANN (L.), ORCEL (L.), BOIVIN. — Etude cytologique et anatomique de la macroglobulinémie de Waldenström.
— *Soc. Hémat.*, 21 mars 1957 in *Presse Méd.*, 1957, **65**, 839.
- MALLARME (J.), HARTMANN (L.), BOIVIN (P.), ORCEL (L.), FAUVERT (R.). — La macroglobulinémie de Waldenström.
— *Path. Biol.*, 1957, **5**, 1519-1545.

- MANDEMA (E.). — De macroglobulinaemie Waldenström.
— *Ned. T. Geneesk.*, 1954, **98**, 2109-2118.
- MANDEMA (E.), VAN DER SCHAAF (P. C.), HUISMAN (H. H. J.). — Investigation on the aminoacid composition of a macroglobulin and a cryoglobulin.
— *J. Lab. Clin. Med.*, 1955, **45**, 261.
- MANDEMA (E.), WESTENDORF-BOERMA (F.). — Serologisch onderzoek by multiële myelomen (ziekte van Kahler), macroglobulinaemie van Waldenström en cryoglobulinaemie, met die agardiffusie methode volgens Oudin.
— *Ned. T. Geneesk.*, 1955, **99**, 2554-2563.
- MARTIN (N. H.), CLOSE (H. G.). — La macroglobulinémie.
— *Lancet, Londres*, 1957, **273**, 8-12.
- MATHIEU (L.), PERNOT (Cl.), METZ (J.), STREIFF (F.), RACADOT (A.). — Macroglobulinémie de Waldenström.
— *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1957, **73**, 538-548.
- MICHON (P.), HEULLY (F.), ARNOULD (P.). — Particularités cliniques et hématologiques de deux cas de myélome.
— *Sang*, 1950, **21**, 70-73.
- MICHON (P.), LARCAN (A.), RAUBER (G.), STREIFF (F.). — Manifestations rénales de la macroglobulinémie de Waldenström.
— A paraître in « *Presse Méd.* ».
- MICHON (P.), LARCAN (A.), STREIFF (F.), PETERS (A.). — Données cytologiques et hématologiques de la macroglobulinémie de Waldenström.
— *Soc. Hematol.*, Paris. Séance 20 avril 1959 (à paraître).
- MICHON (P.), LARCAN (A.), STREIFF (F.), REMIGY (E.). — La Diathèse hémorragique de la macroglobulinémie de Waldenström.
— *Soc. Hematol.*, Paris. Séance 20 avril 1959 (à paraître).
- MICHON (P.), LOUYOT (P.), DORNIER (R.), DE WYN (J.), STREIFF (F.). — Myélome à noyaux en folioles.
— *Sang*, 1956, **27**, 824-828.
- MICHON (P.), LOUYOT (P.), RAUBER (G.), DORNIER (R.), STREIFF (F.). — Leucémie à plasmocytes.
— *Sang*, 1957, **28**, 160-165.
- MICHON (P.), DORNIER (R.), LARCAN (A.), STREIFF (F.), RACADOT (A.). — Macroglobulinémies de Waldenström.
— *Rev. Méd., Nancy*, 1958, **83**, 281-304.
- MICHON (P.), LARCAN (A.), STREIFF (F.). — Les neuropathies dysglobulinémiques.
— *Revue Neurologique*, 1959, **100**, 27-40.
- MILHAUD (G.), GOLDBERG (G.). — La réaction à l'eau distillée (dite réaction de Sia) dans l'analyse des hyperglobulinémies.
— *Helv. Méd. Acta.*, 1950, **17**, 437-443.

- MILHAUD (G.), PFISTER (C.), LE COULTRE (J.). — Le gel au formol ; ses fondements physico-chimiques et son importance en clinique.
— *Helv. Méd. Acta.*, 1949, **16**, 110-137.
- MOHRING (D.). — Demonstration of Macroglobulins.
— *Acrtztl. Wschr.*, Berlin, 1958, **13** (20), 447.
- MORIN (M.), GRAVELEAU (J.), PEROL (R.), SCHIMMEL (H.), TESTARD (R.). — Manifestations cérébrales du myélome plasmocytaire.
— *Sem. Hôp. Paris*, 1958, **34**, 2663-2669.
- MORTON (J. L.), DEUTSCH (H. F.). — Les macroglobulines du sérum humain et les unités de dissociation. I propr. physicochimiques, II propr. immunochimiques.
— *J. Biol. Chem.*, 1958, **231**, 1106-1118 et 1119-1128.
- MOSS (W. T.), ACKERMANN (L. V.). — Plasma cell leukemia.
— *Blood*, 1946, **1**, 396-406.
- MOUTHON (D.). — Les lymphoses aleucémiques à participation médullaire.
— *Thèse Méd.*, Lyon, 1946, n° 181.
- MOTULSKY (A. G.), ERIKSEN (N.), VOLWILER (W.), DONOHUE (D.). — Significance of macroglobulins.
— *VI° Congr. Europ. Hémat.*, Copenhague, 1957.
- MULLER (H.). — Über einen Fall von Makroglobulinämie.
— *Münch. Med. Wschr.*, 1954, **96**, 221-224.
- MULLER (B.), BERTHOUBE (M.). — A propos de sept observations personnelles de la maladie de Kahler observées en deux ans : la fréquence des complications pulmonaires dans le myélome.
— *J. Méd. Lyon*, 1954, **32**, 1115.
- MULLER (B.), BERTHOUBE (M.). — Les complications infectieuses au cours des myélomes. A propos de quatre observations personnelles.
— *Sang*, 1953, **24**, 257.
- NILSON (J. M.), WENCHERT (A.). — Hyperglobulinaemia as cause of Hemophilia like disease.
— *Blood*, 1953, **8**, 1067-1708.
- NOACH (A. S.). — Longaandoening by de Macroglobulinemie van Waldenström.
— *Ned. T. Geneesk.*, 1956, **100**, 3881.
- OLMER (J.), MONGIN (M.). — La dysglobulinémie chronique primitive. A propos de trois cas.
— *Ann. Méd.*, 1955, **56**, 633-661.
- OLMER (J.), MONGIN (M.), MARATORE (R.). — Le retentissement hépatique de la macroglobulinémie de Waldenström.
— *Presse Méd.*, 1957, **23**, 524-526.

- OLMER (J.), MONGIN (M.), MARTIN (M.). — Intérêt de l'électrophorèse sur papier dans les leucoses, les réticulopathies malignes et dans l'individualisation des dysglobulinémies primitives.
— *Presse Méd.*, 1956, **64**, 101-103.
- OSBROW (D. W.). — Waldenström's syndrome or macroglobulinaemia.
— *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1957, **50**, 402.
- OUCHTERLONY (O.). — Antigen-antibody reactions in gels.
— *Arkiv. Kem. Mineral Geol.*, 1948, **26 b**, n° 14.
- ODIN (J.). — L'analyse immuno-chimique qualitative, méthode par diffusion des antigènes au sein de l'immunsérum précipitant gélose.
— *Ann. Inst. Pasteur*, 1948, **75**, 30.
- PARAF (A.). — Purpura hyperglobulinémique et dysglobulinémie maligne hémorragique.
— *Sem. Hôp. Paris*, 1953, **29**, 221-222.
- PATZELT (O.). — Gamma plasmocytoma with atypical macroglobulinemia.
— *Zschr. ärztl. Fortbild.*, Jéna, 1957, **51**, 1085-1090.
- PAUFIQUE (M. L.), ROYER (J.). — Manifestations oculaires au cours des macroglobulinémies.
— *J. Méd. Lyon*, 1958, **39**, 525-530.
- PEDERSEN (K.). — Ultracentrifugal studies on serum and serum fractions.
— *Uppsala, Almqvist et Wiksell*, 1945.
- PEDRO-PONS (A.), GRAS (J.), PUIGDOLLERS (J. M.). — Macroglobulinémie.
— *Méd. Clin. (Barcelona)*, 1958, **30**, 409-416 in *Sem. Hôp.*, 1959, **35**, 69.
- PERLANT (R.). — Les leucémies lymphoïdes chroniques à forme médullaire pure.
— *Thèse Méd.*, Bordeaux, 1954, n° 113.
- PERNIS (B.), WUHRMANN (F.), WUNDERLY (C. H.). — Composition en acides aminés des macroglobulines dans quatre cas de macroglobulinémie.
— *Acta. Haemat.*, 1954, **11**, 309-315.
- PETERMANN (M. L.), BRAUNSTEINER (H.). — A cryoglobulin of high sedimentation rate (macroglobulin) from human serum.
— *Arch. Biochem. Biophys.*, 1945, **53**, 491.
- PETERMANN (M. L.), HAMILTON (M. G.), KORNGOLD (L.). — Multiple myeloma proteins. Ultracentrifugal and electrophoretic analysis of a paucidisperse myeloma globuline.
— *Cancer (Philad.)*, 1956, **9**, 193-194.
- PINEY (P.). — L'association lymphose-cancer épithélial à propos de quatre observations.
* — *Thèse Méd.*, Lyon, 1957.
- POINSO (R.), PAYAN (M.), ALLAIS (S.). — A propos d'un rein myélomateux.
— *Ann. Méd.*, 1953, **54**, 483-497.

- PUECH (P.), LOUBATIÈRES (R.), COMBIER (C.), PAGES (A.), TAILLADE (J.).
— Poumon myélomateux.
— *Montpellier Méd.*, 1952, **41**, 945-950.
- PUTNAM E. N.). — Abnormal human serum globulins.
— *Science*, 1955, **122**, 275.
- QUATTRIN (N.), DINI (E.), PICCOLI (P.). — Le porpore con ipergammaglobulinemia e la macroglobulinemia emmoragica. Studio semeiologica differenziale e pathogenico.
— *Minerva. Med.*, 1955 **46**, 1.
- QUATTRIN (N.), DINI (E.), PICCOLI (P.). — On the differential diagnosis and pathogenesis of the purpuras with hypergammaglobulinemia or macroglobulinemia.
— *Acta. Med. Scand.*, 1956, **156**, 25-38.
- RANDERATHE. — Morphologische Befunde zur Frage der Paraproteinämie bzw Paraproteinose.
— *Dtsch. Med. Wschr.*, 1948, **73**, 58.
- RANSTROM (S.). — On terms'essential hyperglobulinemia and premyeloma.
— *Acta. Med. Scand.*, 1946, **124**, 134-147.
- RAVINA (A.). — La cryoglobulinémie.
— *Presse Méd.*, 1951, **59**, 1595-1597.
- RECHENBERGER (J.). — Die proteingebundenen Polysaccharide des Blutes bei Paraproteinämien (Makroglobulinämie Waldenström, myelom) in Vergleich zum extrahierbaren Organenveis des Niere.
— *VI^e Congr. Europ. Hémat.*, Copenhague, 1957.
- REGNIERS (P.), WIEME (R.), WUNDERLY (C.), BURTIN (P.). — A propos d'un cas de macroglobulinémie (maladie de Waldenström) présentant quelques aspects histologiques et biochimiques remarquables.
— *Schweiz. Méd. Wschr.*, 1956, **96**, 1140-1144.
- RENARD (G.), SARAUX (M.), VERGEZ (A.). — Les lésions oculaires d'une affection peu connue : la dysglobulinémie maligne hémorragique.
— *Ophthalmologica*, 1956, **131**, 157-163.
- RENDU (G.). — La lymphose : contribution à l'étude de la leucémie lymphoïde et de ses formes dégradées (d'après cent observations).
— *Thèse Méd.*, Lyon, 1954, n° 95.
- REVOL (L.), CREYSSSEL (R.), MOREL (P.), GAUTHIER. — Deux cas de macroglobulinémie de type Waldenström.
— *Lyon Méd.*, 1956, **196**, 533-552.
- RICE (W. C.). — Les cryoglobulines de myélomes. Etude morphologique électrophorétique et immunologique.
— *Lab. Invest.*, 1956, **5**, 410-421.
- RIVA (G.). — Zur Kenntniss des Sjögrenschens Syndrom.
— *Schweiz. Méd. Wschr.*, 1945, **75**, 376-381.

- RIVA (von G.). — Zur Semeiologie des elektrophoretischen Serum Eiweißbildes.
— *Schweiz. Med. Wschr.*, 1952, **82**, 1108-1111.
- RIVA (G.), DIALER (K.), HASSIG (A.). — Untersuchungen zur Frage der Bence-Joneesschen proteinurie und proteinämie.
— *Helv. Méd. Acta.*, 1951, **18**, 401-404.
- ROEHMHELD (L.) et coll. — Macroglobulinemia.
— *Deut. Med. Wschr.*, Stuttgart, 1957, **82** (49), 2068-2069.
- ROHR (K.). — Reaktive retikulosen des Knochenmarkes (entzündliche retikulohistiozytäre Reaktionen, Markgranulome, histioplasmocy-täre Retikulosen, Osteomyeloretikulosen).
— *Acta. Haemat.*, 1952, **7**, 321-333.
- ROHR (K.). — Diskussionsbeitrag zu Schaub.
— *Schweiz. Méd. Wschr.*, 1952, **82**, 1107-1108.
- ROHR (K.). — Das menschliche Knochenmark.
— *Stuttgart G. Thieme*, 1949.
- ROSE (B.), KOVACS (L.), HANSON (S.), RICHTER (H.), GORDON (J.), GYENES (L.), SEHON (A. H.). — Macroglobulinemia. A study of the serum proteins in four cases.
— *Trans. Ass. Amer. Physns.*, 1956, **69**, 139.
- SANDKUHNER (S. T.). — Ein Test zur Unterscheidung von Makroglobulinserum.
— *Klin. Wschr.*, 1955, **33**, 536.
- SANDKUHNER (S. T.). — Viskositätsdiagramme von Makroglobulinämien.
— *VI^e Congr. Europ. Hémat.*, Copenhagen, 1957.
- SANDOR (G.). — Analyse immuno-chimique de la gamma I macroglobuline.
— *C. R. Ac. Sc.*, 246 (25), 23 juin 1958, 3547-2549.
- SANDOR (G.), CEDDAHA (L.). — Systèmes globuliniques du sérum et immu-nité. IV Fractionnements et quelques caractères physiques des euglobulines anticorps du sérum de cheval.
— *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1949, **31**, 1005.
- SANDOR (G.), VARGUES (R.), COLAS-BELCOUR (J.), SLIZEWICZ (P.). — Deux formes de macroglobulinémie distinctes sur le plan humoral.
— *Bull. Acad. Méd.*, 1958, **122**, 289-296.
- SANDOR (G.), WEILL-FAGES (J. C.). — Un nouveau test de physiopathologie : la fiche réticuloendothéliale.
— *Presse Méd.*, 1951, **59**, 53-54.
- SARIC (R.), TESSIER (R.), ARNE (L.), MOULY (M.). — A propos d'un cas de myélome.
— *J. Méd., Bordeaux*, 1954, **1**, 247.
- SCHAMAUN (M.). — Zur pathologischen Anatomie der Sogenannten Makro-bulinämie Waldenström.
— *Z. Allg. Path.*, 1954, **17**, 24.

- SCHAUB (F.). — Zum Krankheitsbild und zur Differentialdiagnose der Makroglobulinämie Waldenström.
— *Schweiz. Méd. Wschr.*, 1952, **82**, 890-895.
- SCHAUB (F.). — Gleichzeitiges Vorkommen von Makroglobulinämie Waldenström und von malignen Tumoren.
— *Schweiz. Méd. Wschr.*, 1953, **83**, 1256-1257.
- SCHEIDEGGER (J. J.). — L'immunoélectrophorèse.
— *Sem. Hôp. Paris*, 1956, **32**, 2119-2134.
- SCHEIDEGGER (J. J.), WEBER (R.), HÄSSIG (A.). — Zur Antigenstruktur der Makroglobulin beim morbus Waldenström.
— *Helv. Méd. Acta.*, 1958, **25**, 25-40.
- SCHINZ (H. R.), BILLETTER (E.). — Statistische Untersuchungen zur Malignemsterblichkeit in der Schweiz.
— *Schweiz. Méd. Wschr.*, 1954, **84**, 615.
- SCHLANGER (M.). — La lymphose aleucémique splénomégalyque.
— *Thèse Méd. Lyon*, 1939, n° 521.
- SCHMENGLER (E.), ESSER (H.). — Zur pathogenese der purpura hyperglobulinemica.
— *Klin. Wschr.*, 1952, **30**, 30-33.
- SCHOLTAN (K.). — Klinische Ultrazentrifugen Untersuchungen. I Mitteilung : Ultrazentrifugen diagramm des normalen menschlichen Serums gesamte. Exper.
— *Ztschr. Méd.*, 1953, **121**, 574.
- SCHRADE (W.), BOHLE (E.), HUBNER (L.). — Zur Frage der Nierenbeteiligung beim Morbus Waldenström (Makroglobulinämie).
— *Dtsch. Med. Wschr.*, 1958, **83**, 718-723.
- SCHULTEN (H.), KANZOW (U.). — Makroglobulinämie.
— *Folia Haemat.*, 1956, **1**, 49.
- SCHWARTZ (T. B.), JÄGER (B. V.). — Cryoglobulinemia and Raynaud syndrome in a case of chronic lymphoid leukemia.
— *Cancer*, 1949, **2**, 319-328.
- SEION (A. H.), GYENES (L.), GORDON (J.), RITCHTER (M.), ROSE (B.). — Physico-chemical and immunologic studies on macroglobulins.
— *J. Clin. Invest.*, 1957, **36**, 456-467.
- SERRE (H.), MONNIER (P.), ARNAVIELLE-BONY (M.), JAFFIOL (C.), DAUVERCHAIN (J.), SANY (C.), GARRIGUES (J.). — Démonstration de l'origine plasmocytaire des protéines pathologiques au cours du myélome multiple par immuno-électrophorèse de la moelle.
Soc. Sc. Méd. Biol. de Montpellier et Languedoc Médit., 2 mai 1958. In *Presse Méd.*, 1958, **66**, 1446.
- SEZE (S. de), M^{me} GAUTHIERS-VILLARS (P.), BRUX (J. de). — Etude histologique des lésions rénales dans un cas de myélome multiple.
— *Bull. Soc. Méd. Hp. Paris*, 1947, **63**, 726-733.

- SILBERMANN (H. J.). — Multiple myélomatosis and macroglobulinemia, differentiation by starch-gel-electrophoresis.
— *Lancet*, 1957, **2**, 26.
- SMARDA (J.) et coll. — Ultrafiltration measurement of protein particles in four cases of macroglobulinemia.
— *Experientia*, Bâle, 13 (10), 1957, 397.
- SONNET (J.), LOUIS (L.), HEREMANS (J.). — Les hydrates de carbone des paraprotéines sériques.
— *Acta Haemat.*, 1955, **14**, 193-199.
- STECHER (G.). — Kasuistischer Beitrag zur Klinik der Makroglobulinämie Waldenström.
— *Arztl. Wschr.*, 1955, **10**, 1010.
- STOBBE (H.). — Lymphoïd plamazelluläres Myelom mit Eiweis chemischen Besonderheiten.
— *Z. Ges. Inn. Med.*, 1955, **10**, 590.
- SURMANN (V.). — Sogennante atypische Makroglobulinämie.
— *Münch. Méd. Wschr.*, 1955, **97**, 1446.
- SVARTZ (N.). — Macroglobulins in Rheumatoid arthritis.
— *Acta. Méd. Scand.*, 1957, **158**, 163-165.
- SVEDBERG (T.), PETERSEN (K.). — The ultracentrifuge.
— *Clarendon Press.*, Oxford, 1940.
- TAYLOR (F. E.), BATTLE (J. D.). — Benign hyperglobulinemie purpura case report.
— *Ann. Int. Med.*, 1954, **40**, 350-356.
- TERBRÜGGEN (A.). — Makroglobulinämie Waldenström.
— *Zbl. Path.*, 1955, **93**, 90.
- TERWINDT (V. A. M.). — Macroglobulinemia of Waldenström.
— *Ned. T. Geencesk.*, 1955, **99**, 348-350.
- THIERY (J. P.). — L'ergastoplasme des plasmocytes à l'état vivant.
— *Rev. Hémat.*, 1955, **10**, 745.
- TISCHENDORF (W.), HARTMANN (F.). — Makroglobulinaemie (Waldenström) mit gleichzeitiger Hyperplasie der Gewebs mastzellen.
— *Acta. Haemat.*, 1950, **4**, 374-383.
- TISCHENDORF (W.), HARTMANN (F.). — Zur Dysproteinämie bei reaktiven and blastomatösen Blutkrankheiten.
— *Acta. Haemat.*, 1951, **6**, 140-146.
- UEHLINGER (E.). — Über eine Blutgerinnungsstörung bei Dysproteinämie.
— *Helv. Med. Acta.*, 1949, **16**, 508-528.
- UNDRITZ (E. von). — Der Knochenmark Befund bei der Makroglobulinämie Waldenström.
— *Schweiz. Méd. Wschr.*, 1957, **87**, 1431-1434.

- ÜNDRITZ (E. von). — Die bei der Makroglobulinämie Waldenström vorkommenden Zellen.
— *VI^e Congr. Europ. Hémat.*, Copenhagen, 1957.
- URIEL (J.), GRABAR (P.). — Emploi de colorants dans l'analyse électrophorétique et immunoélectrophorétique en milieu gélifié.
— *Ann. Inst. Pasteur*, 1956, **90**, 427.
- URIEL (J.), SCHEIDEGGER (J. J.). — Electrophorèse en gélose et coloration des constituants.
— *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1955, **37**, 165.
- URIEL (J.) et coll. — Etude d'un sérum de macroglobulinémie par l'électrophorèse en gélose et sur papier et par ultracentrifugation.
— *Clin. Chirur. Acta*, Amsterdam, 2 (1), février 1957, 35-42.
- VARGUES (R.). — La fiche réticulo-endothéliale de Sandor.
— *Biol. Méd.*, 1955, **44**, 245-296.
- VARGUES (R.). — La fiche réticulo-endothéliale de Sandor.
— *Ann. Inst. Pasteur*, 1953, **84**, 466.
- VIGNALOU (J.), MALLARME (J.), BERTHAUX, COLAS-BELCOUR, LEMARCHAL. — Formes nerveuses et hémorragiques de macroglobulinémies de Waldenström.
— *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1958, **74**, 498-502.
- VOGLER (K.), OBERHANSLI (W.), KOFLER (M.). — Zum Nachweiss der Paraprotéinämien.
— *Helv. Méd. Acta.*, 1955, **22**, 146.
- VOIGT (A. E.), FRICK (P. G.). — Macroglobulinemia of Waldenström : A review of the literature and presentation of a case.
— *Ann. Int. Méd.*, 1956, **44**, 419.
- VOLPE (R.), OGRYZLO (M. A.). — The cryoglobulin inclusion cell.
— *Blood*, 1955, **10**, 443.
- VOLPE (R.), BRUCE-ROBERTSON (A.), FLETCHER (A. A.), CHARLES (W. B.). — Essential cryoglobulinemia.
— *Amer. J. Med.*, 1956, **20**, 533.
- WALDENSTRÖM (J.). — Incipient myelomatosis or essential hyperglobulinémie, with fibrinogenopenia, a new syndrom.
— *Acta. Med. Scand.*, 1944, **117**, 216-247.
- WALDENSTRÖM (J.). — On terms « essential hyperglobulinämia » and « premeloma ».
— *Acta Med. Scand.*, 1946, **124**, 148-159.
- WALDENSTRÖM (J.). — Three new cases of purpura hyperglobulinemia.
— *Acta. Med. Scand.*, suppl., 1952, **266**, 931-946.
- WALDENSTRÖM (J.). — Abnormal proteins in myeloma.
— *Advanc. Intern. Med.*, 1952, **5**, 398-440.
- WALDENSTRÖM (J.). — Ultracentrifugation et Hyperglobulinémie.
— *Congr. Franç. Méd.*, 1949, **27**, 49-52 (Genève).

- WALDENSTRÖM (J.). — Pathological globulines and Proteins.
— *Exp. Med. Surg.*, 1954, **42**, 187-191.
- WALDENSTRÖM (J.). — Recherches cliniques et physicochimiques sur les hyperglobulinémies.
— *Presse Méd.*, 1949, **57**, 213-214.
- WALDENSTRÖM (J.). — Zwei interessante syndrome mit hyperglobulinemia.
— *Schweiz. Méd. Wschr.*, 1948, **78**, 927-928.
- WALDENSTRÖM (J.). — Macroglobulinémie.
— *VI^e Congr. Europ. Hémat.*, Copenhagen, 20-31 août 1957.
Analyse dans *Presse Méd.*, 1957, **65**, 1913.
- WALDENSTRÖM (J.). — Sur les dysprotéinémies.
— *Exposés annuels de biochimie médicale*, 1957, **19**, 45-52.
- WALDENSTRÖM (J.). — Macroglobulinémie.
— *Triangle*, 1959, **3**, 264-273.
- WALDENSTRÖM (J.). — Macroglobulinémie.
— *Acta Hematologica*, Bâle, 20 (1), 1958, 33-39.
- WALLENIUS (G.), TRAUTMAN (R.), FRANKLIN (E.), KUNKEL (H.). — Heavy components of human serum.
— *Fed. Proc.*, 1956, **15**, 1257.
- WANNER (J.), SIEBENMANN (R.). — Über ein subakut verlaufende osteolytische Form der Makroglobulinämie Waldenström mit Plasmazellenleukämie.
— *Schweiz. Med. Wschr.*, 1957, **87**, 1243-1246.
- WARTER (J.), VOEGTLIN (R.), ROUILLARD (J. M.), SIMLER (M.). — Amyloïdose systématisée et myélome plasmocytaire.
— *Presse Méd.*, 1954, **62**, 466-469.
- WARTER (J.), METAIS (P.), MANTZ (J. M.). — Maladie de Kahler et paraprotéinémie.
— *Sem. Hôp.*, 1958, **34**, 1919-2930.
- WASSERMAN (L. R.), GELIN (G.), LEE (S.), WEISSMAN (G.), GINSBERG (S.), ZAR (F. G.). — Aspects cliniques et morphologiques de la macroglobulinémie de Waldenström.
— *Sang*, 1959, **29**, 633-665.
- WEBER (R.), HASSIG (A.). — Physikochemische und antigenanalytische Untersuchungen an Makroglobulinen.
— *Schweiz. Méd. Wschr.*, 1955, **85**, 910.
- WEINREICH (J.). — Die diagnostische und klinische Abgrenzung von Makroglobulinämie (Waldenström) und purpura hyperglobulinaemia (Waldenström).
— *Münch. Méd. Wschr.*, 1955, **97**, 1488.

- WESTENDORF-BOERMA (F.), MANDEMA (E.). — Serologische Untersuchungen bei der Macroglobulinämie Waldenström mittels der Agardiffusionstechnik.
— *VI^e Congr. Europ. Hémat.*, Copenhagen, 1957.
- WESTENDORF-BOERMA (F.), MANDEMA (E.). — A serologic investigation of Waldenström's macroglobulinemia by means of the agar diffusion method.
— *J. Lab. Clin. Med.*, 1957, **49**, 358.
- WIEDEMANN (E.). — L'électrophorèse (son rôle dans la recherche biologique et médicale).
— *Rev. Hémat.*, 1948, **3**, 251-275.
- WIEDEMANN (E.). — Zur Charakterisierung des morbus Waldenström mittels Electrophorese und Ultrazentrifuge.
— *Klin. Wschr.*, 1953, **31**, 933-935.
- WIEDERMANN (B.) et coll. — The problem of Waldenström's macroglobulinemia with plasma cell. leukemia.
— *Schweiz. Med. Wschr.*, 87 (39-40), 1957, 1243-1246.
- WIEDERMANN (L.) et coll. — Paper electrophoresis of ultra filtrate proteins from sera in myeloma and macroglobulinemia.
— *Zschr. Ges. Exp. Med.*, Berlin, 129 (3), 1957, 286-297.
- WIEME (R. J.). — Ein Gefal van Macroglobulinemie met atypisch Sternummerg.
— *Belg. T. Geneesk.*, 1956, **12**, 290.
- WIEME (R. J.). — Méthode nouvelle permettant les démonstrations directes des macroglobulines.
— *Rev. Belge Path.*, 1957, **26**, 62.
- WILDE (H.), HITZELBERGER (A. L.). — Macroglobulinemia ; clinical features and differential diagnosis.
— *Blood*, 1954, **9**, 875-880.
- WILLI (H.), KOLLER (F.), RAAFLAUB (J.). — Symptomatische Makroglobulinämie bei Lues congenita. Beitrag zur frage der Fibrasthenie Fanconi.
— *Acta. Haemat.*, 1954, **11**, 316-320.
- WILLIAMS (C. A.), GRABAR (P.). — Immuno-electrophoretic studies on serum proteins. I The antigens of serum human.
— *J. Immunol.*, 1955, **74**, 58.
- WIRTSCHAFTER (Z. T.), WILLIAMS (D. W.), GAULDEN (E. C.). — Cryoproteinemia an immunologie Phenomenen ?
— *Amer. J. Med.*, 1956, **20**, 624.
- WUHRMANN (F.). — Einige aktuelle Klinische Problema über die serumglobuline.
— *Schweiz. Med. Wschr.*, 1956, **86**, 623-624.

- WUHRMANN (F.). — Über das Coma paraproteinämicum bei Myelomen und Makroglobulinämien.
— *Schweiz. med. Wschr.*, 1956, **86**, 623-624.
- WUHRMANN (F.), WUNDERLY (Ch.), HASSIG (A.). — Immunological investigations in 10 cases of plasmocytoma.
— *Brit. J. Exp. Path.*, 1950, **31**, 507-514.
- WUHRMANN (F.), WUNDERLY (Ch.), NICOLA (P. de), HUGENTOBLE (F.). — Über Bluteiweißuntersuchungen bei 76 Krankheitsfällen von beta hyperglobulinämie und ihre klinische Bedeutung.
— *Helv. Med. Acta.*, 1950, **17**, 197-214.
- WUHRMANN (F.), WUNDERLY (Ch.). — Die Blutweiskörper des Menschen. 2. Aufl.
— *Basel. B. Schwabe*, 1952.
- WUHRMANN (F.), WUNDERLY (Ch.). — Neuere klinische Untersuchungen über die Proteinurie.
— *Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss.*, 1950, **6**, 254-272.
- WUHRMANN (F.), WUNDERLY (Ch.), HASSIG (A.). — Immunological investigations in 10 cases of plasmocytoma.
— *Brit. J. Exp. Path.*, 1950, **31**, 507-514.
- WUHRMANN (F.), WUNDERLY (Ch.), HASSIG (A.), HUGENTOBLE (F.). — Immunserologische Untersuchungen über Paraproteine.
— *Helv. Med. Acta.*, 1949, **16**, 279-282.
- WUHRMANN (F.). — Dysproteinämie und Neoplasm.
— *Schweiz. Z. Allg. Path.*, 1947, **10**, 202-273.
- WUHRMANN (F.). — Zentralbedingte Hyper- und Dysproteinämie als Fehldiagnose, ihre Richtigstellung als Lymphosarkom und Auswertung.
— *Schweiz. Méd. Wschr.*, 1944, **74**, 771-773.
- WUHRMANN (F.). — Macroglobulinemia with vocal cord carcinoma.
— *Helvet. Med. Acta*, Bâle, 1957, **24** (4), 268-271.
- WUKETICH (S.) et coll. — Diagnosis of Waldenström's macroglobulinemia.
— *Wie Klin. Wschr.*, 1957, **69** (52), 977-980.
- WUKETICH (S.) et coll. — Liver changes in macroglobulinemia of Waldenström.
— *Frankf. Zschr. Path.*, München, 1958, **69** (1), 62-79.
- WUNDERLY (Ch.), PILLER (S.). — Die Färbung der im Blutserum enthaltenen Proteine, Lipide, und Kohlenhydrate nach papier-elektrophorese. Eine chemische Trias.
— *Klin. Wschr.*, 1954, **32**, 425-432.
- WUNDERLY (Ch.), WUHRMANN (F.). — Zu der Bansteinanalyse atypischer plasmaproteine.
— *Exp. Med. Surg.*, 1954, **12**, 171-178.

- YTHIER (Yvette). — Manifestations pleuropulmonaires du myélome.
— *Thèse Méd.*, Paris, 1956.
- ZINNEMANN (H.), HALL (W. H.). — Recurrent pneumonie in multiple myeloma and some observations on immunologic response.
— *Ann. Intern. Med.*, 1954, **41**, 1152.
- ZLOTNICK (Avinam). — Macroglobulinemia of Waldenström.
— *Amer. J. Med.*, 1958, **24**, 461-470.
- ZOLLINGER (H. U.). — Die Interstitielle Nephritis.
— *Basel, Karger*, 1945.
- ZOLLINGER (H. U.). — Die Spontane und experimentelle glomerulonephrose.
— *Helv. Med. Acta.*, 1945, **12**, 23.
- ZOLLINGER (H. U.). — Über hyalin-tropfige Veränderung der Nierenhauptstücke als Ausdruck von Eiweisspeicherung.
— *Schweiz. Z. Path.*, 1950, **13**, 146.
- ZOLLINGER (H. U.). — Die Pathologische Anatomie der Makroglobulinämie Waldenström.
— *Helv. Med. Acta.*, 1958, **25**, 153-181.
- — —

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
ETUDE HISTORIQUE	3
PREMIÈRE PARTIE. — <i>Etude Générale de la Maladie de Waldenström</i>	9
Notions étiologiques	11
Circonstances de découverte de la maladie	14
Tableau symptomatique d'ensemble	18
Formes cliniques	23
Pronostic	27
Traitement	28
DEUXIÈME PARTIE. — <i>Etude Analytique et Comparative</i>	31
Données hématologiques et cytologiques	33
Syndrome humoral	55
Diathèse hémorragique	72
Manifestations rénales : Néphropathies dysglobulinémiques ..	82
Manifestations neurologiques - Neuropathies dysglobuli- némiques	98
Manifestations ophtalmologiques - Fond d'œil dysprotéiné- mique	109
Manifestations pleuropulmonaires	119
Manifestations cutanées	125
Manifestations osseuses	128
Manifestations cardiaques	130
TROISIÈME PARTIE. — <i>Etude critique et nosologique</i>	133
Les Macroglobulinémies symptomatiques	135
Parentés avec la leucose lymphoïde	146
Parentés avec les processus néoplasiques	148
Parentés avec la Maladie de KAHLER	154
Les confins de la Maladie de WALDENSTRÖM	161
Situation nosologique	165
Conclusions	169

OBSERVATIONS CLINIQUES.

Observations n° 1	172
n° 2	183
n° 3	193
n° 4	201
n° 5	205
n° 6	209
n° 7	217

BIBLIOGRAPHIE	223
---------------------	-----

SOCIÉTÉ
D'IMPRESSIONS
TYPOGRAPHIQUES
2, rue René-d'Anjou
Tél. 53-48-52 - NANCY
